

USO DE PLANTAS COMO COADJUVANTES NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS EM PACIENTES DIABÉTICOS

USE OF PLANTS AS ADJUNCTS IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS IN DIABETIC PATIENTS

Danielle Coelho da Cruz¹, Patrícia Lima D'Abadia¹, Luciane Madureira Almeida^{1*}

1 - Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, Brasil.

*Correspondente: almeidalm@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: realizar revisão de literatura sobre o uso de plantas como adjuvantes na cicatrização em diabéticos. **Metodologia:** busca bibliográfica na base de dados Web of Science, sendo selecionados 78 artigos após aplicação dos critérios de exclusão. **Resultados:** a análise temporal mostrou um aumento quantitativo e qualitativo contínuo nas métricas sobre o assunto. As três espécies mais citadas foram *Aloe vera*, *Curcuma longa* e *Radix rehmanniae*. As plantas foram agrupadas de acordo com o seu efeito na cicatrização. Grupo A apresentou redução da inflamação, promoção da angiogênese, regulação de genes associados ao processo cicatricial, ação antioxidante e proliferação celular. Grupo B, redução da inflamação, o estímulo da angiogênese e a deposição de colágeno. Grupo C, o estímulo da angiogênese e da deposição de colágeno. Grupo D, a redução da glicemia. **Conclusão:** os extratos de plantas atuam nas diferentes etapas da cicatrização, auxiliando no tratamento de feridas difíceis de curar em diabéticos.

Palavras-chave: Produtos naturais. Feridas diabéticas. Tratamentos alternativos.

ABSTRACT

Objective: to conduct a literature review on the use of plants as adjuvants in healing in diabetics. **Methodology:** bibliographic search in the Web of Science database, selecting 78 articles after applying the exclusion criteria. **Results:** temporal analysis showed a continuous quantitative and qualitative increase in metrics on the subject. The three most cited species were *Aloe vera*, *Curcuma longa* and *Radix rehmanniae*. The plants were grouped according to their effect on healing. Group A showed reduced inflammation, promoted angiogenesis, regulated genes associated with the healing process, antioxidant action and cell proliferation. Group B showed reduced inflammation, stimulated angiogenesis and collagen deposition. Group C showed stimulated angiogenesis and collagen deposition. Group D showed reduced blood glucose levels. **Conclusion:** plant extracts act in the different stages of healing, aiding in the treatment of difficult-to-heal wounds in diabetics.

Keywords: Natural products. Diabetic wounds. Alternative treatments.

INTRODUÇÃO

A Diabetes (diabetes mellitus) é considerada uma doença grave, crônica, de evolução lenta e progressiva e necessita de tratamento longo e continuado (BRASIL, 2006). De acordo com dados apresentados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, no ano de 2023, cerca de 13 milhões de pessoas (6,9% da população) sofrem com a doença, sendo que o índice de prevalência é maior em mulheres (9,6%) que em homens (8,6%), e mais frequente na população com idade superior a 65 anos (SBD, 2023).

A pouca produção ou a má absorção da insulina nos diabéticos faz com que a glicose não entre nas células e fique acumulada no sangue, este acúmulo gera o aparecimento de diferentes sintomas. Dentre eles podem-se citar: a poliúria (eliminação de grandes volumes de urina), a polidipsia (sede aumentada), emagrecimento, polifagia (fome excessiva), a visão borrada, a sonolência, a náusea e a diminuição da resistência durante o exercício (BRASIL, 2006).

Outras complicações podem surgir com o decorrer do tempo. Em especial, nesta pesquisa será dado ênfase às complicações vasculares e dificuldades no processo de cicatrização, o que pode levar ao surgimento de feridas crônicas. As feridas crônicas ocorrem quando o processo natural de cicatrização de feridas não progride normalmente, mesmo realizando os tratamentos de rotina (Han e Ceiley, 2017).

Cerca de 5% da população mundial possui feridas crônicas, contudo em diabéticos esta frequência é aumentada (Oliveira *et al.*, 2019 (a)). A prevalência de feridas crônicas em pacientes com diabetes é de 5,9% (Oliveira *et al.*, 2019 (b)), apesar do tratamento com insulina e de uma dieta meticulosamente controlada (Skhami e Chittede, 1991). Outro dado é alarmante é que 40-80% das úlceras em pés diabéticos (DFU) evoluem para quadro de infecção excessiva ou prolongada, a qual pode atingir o osso, levando à osteomielite (Geraghty e LaPorta, 2019), com frequência alta de amputação.

Para entender as falhas de cicatrização em diabéticos é importante lembrar que as complicações se iniciam devido a concentração sérica alta de glicose. Essa alta taxa de glicose no sangue está associada com aumento da rigidez vasos sanguíneos, que por sua vez causam má circulação e disfunção microvascular, resultando na redução oxigenação dos tecidos (Dinh *et al.*, 2011).

Outro problema associado à alteração microvascular é a inflamação prolongada. Na fase inicial (hemostasia), caso haja suprimento vascular deficiente, há o aumento do risco de

ocorrência de infecção. Assim, uma inflamação persistente pode ser observada caso ocorra hiperglicemia, o que permite crescimento bacteriano, devido uma atividade lenta ou ineficaz de neutrófilos e macrófagos.

Diminuição da angiogênese e neovascularização, estresse oxidativo e formação de produtos de glicação avançada (AGEs) também diminuem a eficiência do processo cicatricial. Além disto, outro problema identificado é a redução na deposição de colágeno e uma baixa atividade de fibroblastos, acarretando baixa produção de matriz extracelular (MEC) e altos níveis de metaloproteínas (MMPs), que na fase de remodelamento faz com que o tecido tenha baixa resistência à tração, podendo se tornar uma ferida crônica (Mustoe *et al.*, 2006).

A ocorrência de feridas crônicas na população e principalmente entre os diabéticos tem impulsionado o desenvolvimento de produtos e tecnologias que visam acelerar o processo de cicatrização (Gwak e Sohn, 2017). Drogas sintéticas, o uso de sofisticadas tecnologias, tais como o uso de nanopartículas, fatores de crescimento, proteínas da matriz extracelular, enxertos de pele, células-tronco, oxigenoterapia e terapia com pressão negativa tem auxiliado no processo de cicatrização (D'Abadia *et al.*, 2022). Esses produtos e tecnologias possuem diversas indicações e mecanismos de ação em diferentes fases do processo cicatricial. Apesar dos benefícios, todos os métodos citados apresentam custo elevado e ainda a eficácia do tratamento é discutida no meio científico (Gillette *et al.*, 2019; Jaffe e Wu, 2019).

Recentemente, muito tem sido investigado acerca do uso de produtos naturais e de seus componentes bioativos, como fonte alternativa de medicamentos para a regeneração tecidual (Bahramsoltani *et al.*, 2014; Jacob *et al.*, 2015; Correa *et al.*, 2017; Shedoeva *et al.*, 2019). A principal vantagem do uso dos produtos naturais é o baixo custo, quando comparados aos produtos convencionais para o tratamento de feridas. Além disto, não há no mercado um tratamento definitivo, completamente eficaz e acessível. Este trabalho propõe uma revisão da literatura sobre o papel dos produtos naturais extraídos de plantas como coadjuvantes no tratamento de feridas crônicas em diabéticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de busca

A busca para identificar estudos elegíveis sobre tratamentos utilizados no processo de cicatrização de feridas diabéticas, foi realizada na base de dados *Web of Science Core collection* (WoS), na qual foram selecionados artigos científicos publicados entre 1991 e 2019, ano que

antecedeu o período da pandemia da COVID-19, onde houve mudanças no panorama da produção científica. A busca dos artigos se deu através da pesquisa de uma combinação de palavras-chave presentes no título, resumo ou na lista de palavras-chave das publicações indexadas no *WoS*. Foi utilizada a combinação das seguintes palavras: "healing" AND "diabet*" AND "ulcer*" OR "healing" AND "diabet*" AND "chronic*" OR "healing" AND "diabetic foot" OR "wound" AND "diabet*" AND "ulcer*" OR "wound" AND "diabet*" AND "chronic*". O método de nuvem de palavras foi utilizado para verificar o gênero de plantas mais utilizadas nos artigos. As análises foram realizadas com os softwares R, versão 3.6.1 (R Core Team 2017) e RStudio, versão 1.2.1335 (RStudio Team 2019).

Seleção dos artigos analisados

Foram identificadas 1.518 publicações sobre tratamento de feridas crônicas em diabéticos. O critério de inclusão foi a identificação de artigos que utilizavam plantas ou extratos extraídos de plantas para o tratamento de feridas crônicas em diabéticos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos para selecionar apenas artigos publicados como pesquisas originais que relatavam a uso de plantas no tratamento de feridas. Após esse processo, a lista de artigos elegíveis incluiu 78 artigos. Alguns estudos foram lidos na íntegra, uma vez que, as informações do resumo não eram suficientes para essa tomada de decisão.

Análises estatísticas

Com o objetivo de agrupar as plantas utilizadas de acordo com efeitos que obtiveram, foi elaborado um dendrograma (clusters) através da função *Hcluster* do pacote *Stats* e método *UPGMA* como coeficiente de correlação cofenética (Langfelder e Hovath, 2012). Todos os gráficos e análises foram realizadas no programa estatístico R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2020).

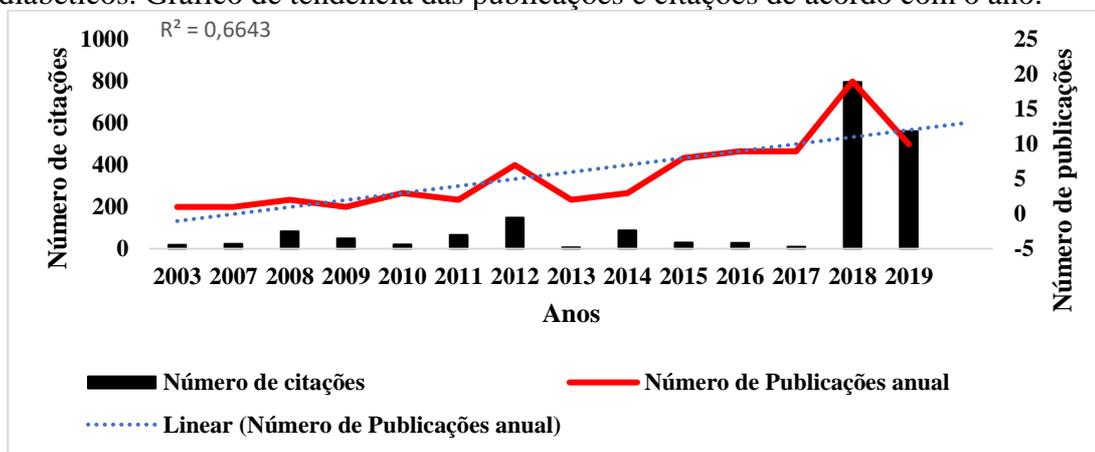
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados bibliométricos

As tendências temporais de publicação sobre o uso de plantas medicinais no tratamento de feridas crônicas em diabéticos de 1991 a 2019 estão aumentando constante e significativamente ao longo do tempo ($r^2 = 0,66$) (Figura 1). Sendo que o ano de 2018 foi o de

maior número de publicações (com 19) e de citações (798 ao todo). Apesar do ano inicial da busca ser 1991, apenas para o ano de 2003 foram encontradas as primeiras publicações.

Figura 1. Informações bibliométricas dos artigos sobre uso de plantas no tratamento de feridas em diabéticos. Gráfico de tendência das publicações e citações de acordo com o ano.

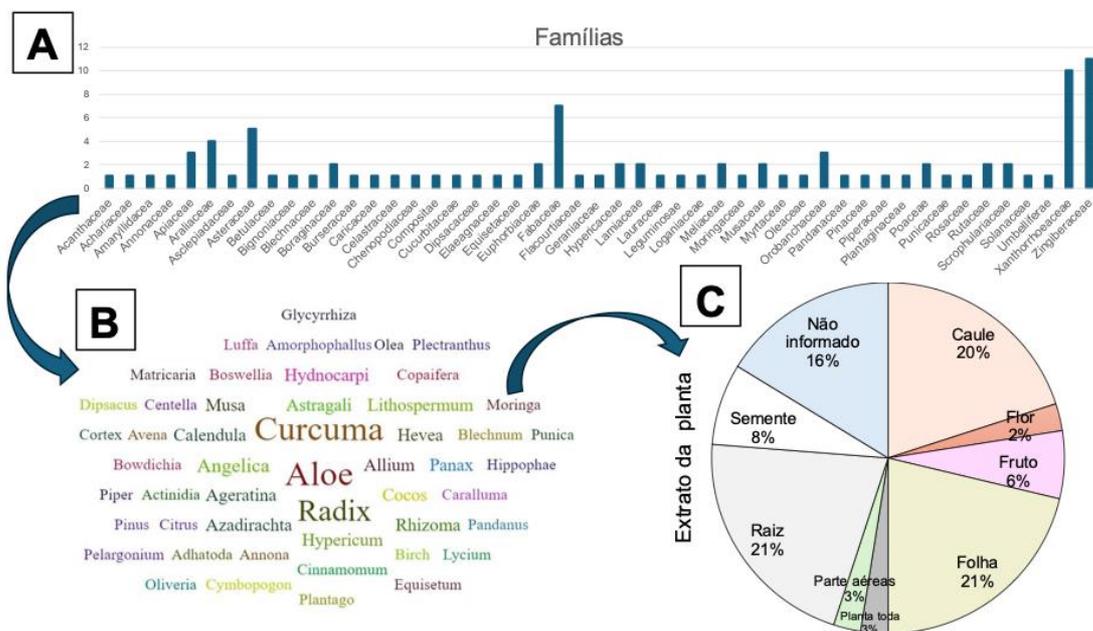


Além das tendências de publicação ao longo dos anos, foi investigado também a qualidade das publicações. O número de citações e os fatores de impacto dos periódicos são frequentemente utilizados como indicadores de qualidade da pesquisa (Vitzthum *et al.*, 2010). O número de citações também aumentou ao longo dos anos, com fator de impacto médio de 3,5. No que diz respeito aos periódicos interessados no tema, 65 periódicos diferentes publicaram artigos extratos de plantas usados na cicatrização de feridas em diabéticos, sendo *Journal of Ethnopharmacology* o maior número de publicações (6 artigos), seguido por PlosOne (3 artigos), *Planta Medica* (3) e *International Wound Journal* (3). Os resultados obtidos utilizando diferentes abordagens bibliométricas indicam um aumento contínuo no número e na qualidade dos artigos que analisaram o potencial das plantas no tratamento de feridas.

Outro objetivo foi identificar as famílias e espécies mais estudadas, bem como os extratos mais utilizados. A Figura 2 A, mostra a frequência de estudo utilizando as diferentes espécies de plantas, percebe-se um maior número de estudos com as famílias Zingiberaceae (11), Umbeliferae (10) e Fabaceae (7). A Figura 2 B, identifica as espécies estudadas em um gráfico de nuvem. O gráfico de nuvens destaca a frequência de uso de cada palavra, fornecendo uma representação dos termos mais proeminentes (ou seja, quanto maior a palavra, maior foi a sua frequência nos artigos). Assim, as espécies mais estudadas foram *Curcuma longa* (10), *Aloe vera* (10) e o gênero *Radix* (8) representado pelas espécies *R. astragali*, *R. polygoni multiflora*, *R. rehmanniae* e *R. stephania tetrandrae*, apresentaram maior quantidade de estudos sobre o efeito dos tratamentos com uso de plantas no processo de cicatrização de feridas em diabéticos.

A Figura 2C, mostra os extratos das plantas utilizados no estudo, percebe-se que raiz, folha e caule foram as partes das plantas mais exploradas.

Figura 2. Identificação das espécies estudadas e seus extratos. **A.** Frequência das famílias estudadas. **B.** Gráfico de nuvens mostrando as espécies mais estudadas. **C.** Extrato da planta utilizado no estudo.



Espécies de destaque

Receberam destaque nesta revisão as espécies *Curcuma longa*, *Aloe vera* e o *Radix rehmanniae*. A Figura 3 destaca os artigos que mostram o efeito do extrato utilizado no processo de cicatrização de feridas em diabéticos.

Figura 3. Efeito dos extratos estudados para as espécies mais citadas no tratamento de feridas crônicas em diabéticos.

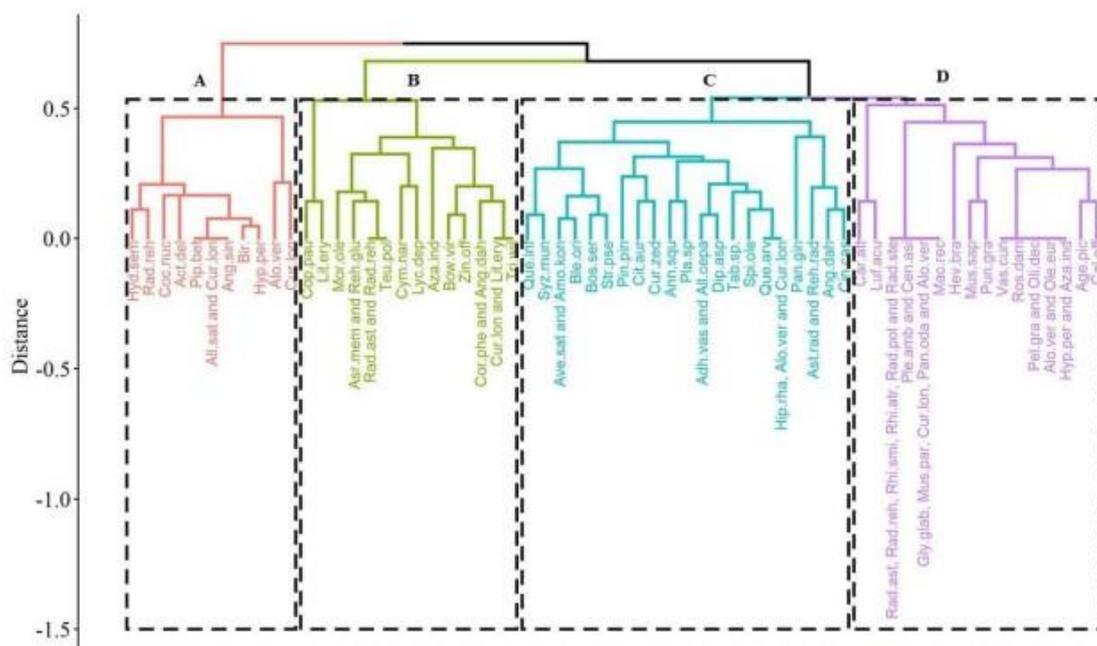
	Espécie	Extrato	Efeito	Referência
	<i>Aloe vera</i>	folha	- Redução da inflamação - Proliferação celular - antibacteriano	Atiba et al., 2015 Hokar et al., 2015 Sari et al., 2018 Inpanya et al., 2012 Nagar et al., 2015
	<i>Curcuma longa</i>	raiz	- Redução da inflamação - angiogênese - Proliferação celular - regulação da expressão de genes - antioxidante	Amini et al., 2019 Gao et al., 2018 Kadam et al., 2018 Kant et al., 2014 Yang et al., 2019
	<i>Radix rehmanniae</i>	raiz	- Redução da inflamação - angiogênese - regulação da expressão de genes	Lau et al., 2009 Tam et al., 2011

Fonte: Imagens obtidas do Herbário da Universidade Estadual de Goiás
<https://www.gbif.org/pt/dataset/bbb1f181-3221-4a10-ad52-14f1da0dca26>

Efeito dos extratos de planta no processo de cicatrização

Outra análise realizada foi a observação do efeito do uso das plantas no processo cicatricial. Para verificar a ação das plantas nas diferentes etapas da cicatrização foi realizado um agrupamento das espécies de acordo com o efeito reportado nos artigos analisados. Como resultado foram obtidos quatro agrupamentos (Figura 4). É importante lembrar que os tratamentos que se baseiam em plantas, assim como os outros que são utilizados em feridas diabéticas, buscam o máximo de efetividade no processo de cicatrização e tentam auxiliar nas diferentes fases da cicatrização, ou seja hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Diegelmann e Evans, 2004; Oguntibeju, 2019).

Figura 3 4. Dendrograma contendo o agrupamento dos tratamentos baseados em plantas de acordo com seus efeitos.



Abreviações: Act.del=*Actinidia deliciosa*; Adh.vas and All.cepa=*Adhatoda vasica*, *Allium cepa*; Age.pic=*Ageratina pichinchensis*; All.sat and Cur.lon=*Allium sativum* and *Curcuma longa*; Alo.ver and Ole.eur=*Aloe vera* and *Olea europaea*; Ang.dah=*Angelica dahurica*; Ang.sin=*Angelica sinensis*; Ann.squ=*Annona squamosa* L.; Asr.mem and Reh.glu=*Astragalus membranaceus* and *Rehmannia glutinosa libosch*; Ast.rad and Reh.rad=*Astragali radix* and *Rehmanniae radix*; Ave.sat and Amo.kon=*Avena sativa* and *Amorphophallus konjac*; Aza.ind=*Azadirachta indica*; Bir.=Birch; Ble.ori=*Blechnum orientate*; Bos.ser=*Boswellia serrata*; Bow.vir=*Bowdichia virgilioides* Kunth; Cal.off=*Calendula officinalis*; Car.att=*Caralluma attenuata*; Cin.cas=*Cinnamomum cassia*; Cit.aur=*Citrus aurantium*; Coc.nuc=*Cocos nucifera*; Cop.pau=*Copaifera paupera*; Cor.phe and Ang.dah=*Cortex phellodendri* and *Angelica dahurica*; Cur.lon=*Curcuma longa*; Cur.lon and Lit.ery=*Curcuma longa* and *Lithospermum erythrorhizon*; Cur.zed=*Curcuma zedoaria*; Cym.nar=*Cymbopogon nardus*; Dip.asp=*Dipsacus asper*; Que.arv=*Equisetum arvense*; Gly.glab, Mus.par, Cur.lon, Pan.oda and Alo.ver=*Glycyrrhiza glabra*, *Musa paradisiaca*, *Curcuma longa*, *Pandanus odoratissimus* and *Aloe vera*; Hev.bra=*Hevea brasiliensis*; Hip.rha, Alo.ver and Cur.lon=*Hippophae rhamnoides*, *Aloe vera*, *Curcuma longa*; Hyd.sem=*Hydnocarpi semen*; Hyp.per=*Hypericum perforatum*; Hyp.per and Aza.ind=*Hypericum perforatum* and *Azadirachta indica*; Lit.ery=*Lithospermum erythrorhizon*; Luf.acu=*Luffa acutangula*; Lyc.dep=*Lycium depressum*; Mac.rec=*Matricaria recutita*; Mor.ole=*Moringa oleifera*; Mus.sap=*Musa sapientum* Linn. var. *paradisiaca*; Pan.gin=*Panax ginseng*; Pel.gra and Oli.dec=*Pelargonium graveolens* and *Oliveria decumbens*; Pin.pin=*Pinus pinaster*; Pip.bet=*Piper betel*; Pla.sp=*Plantago* sp.; Ple.amb and Cen.asi=*Plectranthus amboinicus* and *Centella asiatica*; Pun.gra=*Punica granatum*; Que.inf=*Quercus infectoria*; Rad.ast and Rad.reh=*Radix astragali* and *Radix rehmanniae*; Rad.ast, Rad.reh, Rhi.smi, Rhi.atr, Rad.pol and Rad.ste=*Radix astragali*, *Radix rehmanniae*, *Rhizoma smilacis chinensis*, *Rhizoma atractylodis macrocephalae*, *Radix polygoni multiflori* and *Radix stephania tetrandrae*; Rad.reh=*Radix rehmanniae*; Ros.dam=*Rosa damascena*; Spi.ole=*Spinacia oleracea*; Str.pse=*Strychnos pseudoquina*; Tab.sp.=*Tabebuia* sp.; Teu.pol=*Teucrium polium*; Tri.wil=*Tripterygium wilfordii*; Vas.cun=*Vasconcellea cundinamarcensis*; Zin.off=*Zingiber officinale*.

No grupo A foram incluídos os extratos vegetais extraídos de 12 espécies pertencentes a 12 famílias (Figura 4, em vermelho). As espécies mais citadas deste grupo foram *Aloe vera* e *Curcuma longa* (Figura 4A). Os principais efeitos observados neste grupo foram a redução da inflamação, promoção da angiogênese, a regulação de genes associados ao processo cicatricial,

a ação antioxidante, e a proliferação celular. Outras espécies tais como *Azadirachta indica* e *Moringa oleífera*, foram agrupadas no grupo B, pois tiveram como principais efeitos a redução da inflamação, o estímulo da angiogênese e a deposição de colágeno. No grupo C agruparam-se as espécies que apresentaram como efeito principal a capacidade de estimular a angiogênese e a deposição de colágeno, como por exemplo a *Angelica dahurica* e *Dipsacus asper*. O grupo D foi formado com espécies tais como: *Ageratina pichinchensis* e *Matricaria recutita* as quais apresentam como principal efeito agir como agentes hipoglicemiantes.

É importante contextualizar como estes eventos interferem no processo cicatricial. A inflamação por exemplo, é a primeira fase do processo cicatricial. Ela é fundamental para estimular a angiogênese, porém a inflamação não pode se estender no tempo, pois sua extensão irá interferir na progressão da ferida, na sua reorganização e por fim, na sua subsequente velocidade de re-epitelização (Cooper *et al.*, 2015).

Em uma descrição temporal, espera-se que nas primeiras 72 horas haja um aumento significativo de macrófagos no local da ferida, com vascularização máxima por volta do quinto dia. Com a progressão do processo de cicatrização, esta inflamação inicial tende a diminuir, permitindo o avanço para a fase de remodelação. O aumento de células pró-inflamatórias durante um período inicial e seu controle ordenado, contribuem significativamente para a angiogênese. A angiogênese é um fenômeno biológico complexo caracterizado pela formação de novos vasos sanguíneos a partir de uma rede vascular pré-existente, na qual ocorre a proliferação, migração, regulação e diferenciação de células vasculares (Folkman, 2003a). A angiogênese é um processo fundamental para a reparação de feridas (Folkman e Shing, 1992).

Em uma visão molecular, a regulação gênica está diretamente associada à regulação da inflamação, uma vez que a ativação da cascata inflamatória estimula as células que secretam vários fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGFA), o fator de crescimento transformador- β (TGF- β), o fator de crescimento transformador-1 (TGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento ácido aminoácido (aFGF), entre outros, que são responsáveis por estimular o início de intensa atividade angiogênica nos tecidos (Coliss *et al.*, 2016).

Outro cenário bastante comum, durante o processo de cicatrização de feridas, é a presença de microambiente hipóxico, causado pela ruptura vascular e pelo elevado consumo de oxigênio pelas células metabolicamente ativas durante a reestruturação do tecido (Tandara e Mustoe, 2004). A má oxigenação dos tecidos criará uma ferida hipóxia, na qual não haverá o aporte de oxigênio necessário para sustentar todos os eventos da regeneração tecidual.

Ambientes com quadros de hipóxia são acometidos pela alta liberação de radicais livres (principalmente ânions superóxidos), e necessitam da ação de antioxidantes para a extinção desses radicais livres, a fim de prevenir futuros danos as células (Conner e Grisham, 1996; Lodhi e Singhai, 2013).

De acordo com a literatura, em ferimentos cutâneos ocorre uma diminuição no estado antioxidante do tecido, o que o torna vulnerável ao ataque de radicais livres (Schafer e Werner, 2008). Tais fatos sugerem a importância de se assegurar uma atividade antioxidante ideal durante a cicatrização de feridas. Por isso, a ação antioxidante de compostos fenólicos é indispensável para evitar a ocorrência de estresse oxidativo, o que contribuirá com a aceleração do processo regenerativo (Martin, 1996).

Outro aspecto associado à inflamação é a contaminação por microrganismos, o que é comum em feridas cutâneas. A infecção causada por microrganismos pode estender a fase inflamatória e prejudicar a cicatrização, assim extratos naturais com atividade antimicrobiana podem auxiliar na redução da inflamação (Vafi *et al.*, 2016).

Além das atividades anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante, os compostos naturais ainda podem atuar no aumento da síntese de colágeno em tecidos lesados (Inan *et al.*, 2006). O colágeno é uma proteína da matriz extracelular que contribui com a resistência e fechamento da ferida, por esse motivo, a deposição dessa proteína e da matriz extracelular na ferida é uma das fases mais importantes da cicatrização (Witte e Barbul, 1997).

Os agentes hipoglicemiantes auxiliam na redução da glicose circulante e com isso interferem no processo cicatricial. Como já mencionado, alta taxa de glicose aumenta rigidez vasos sanguíneos e causa disfunção microvascular, resultando na redução da oxigenação dos tecidos e extensão da fase inflamatória com aumento da chance de infecção por microrganismos (Dinh *et al.*, 2011; Mustoe *et al.*, 2006).

Outro problema associado a alteração microvascular é a inflamação prolongada. A alta taxa de glicose também interfere na migração celular coordenada. Em condições de hiperglicemia há uma redução de velocidade e direcionalidade celulares, resultando numa migração deficiente. Nos fibroblastos este efeito é acompanhado de uma redução de integrinas ligantes de fibronectinas na superfície celular, interferindo ainda mais na cicatrização.

Todas as características citadas nos 4 grupos atuam sobre as feridas acelerando do processo cicatricial. Diante ao exposto, verifica-se que as plantas possuem propriedades com potenciais efeitos terapêuticos que aceleram a cicatrização de feridas. Os compostos extraídos das plantas se demonstraram importantes em cada uma das fases de cicatrização, alguns são

capazes de atuar em mais de uma das fases do fechamento da lesão e por isso têm sido indicadas na produção de medicamentos destinados à aceleração da cura de feridas em pessoas diabéticas (Tonaco *et al.*, 2018; Urs *et al.*, 2017 e 2019).

A principal vantagem do emprego de produtos naturais é o baixo custo e fácil acesso, contudo apenas o uso de extratos naturais não é suficiente para a cura de uma ferida crônica, uma vez que não existe no mercado produto padrão ouro para cicatrização de feridas. Os extratos de planta atuam como coadjuvantes no processo de cicatrização podendo estimular atividades como ação anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, angiogênica e estimulante de proliferação celular.

CONCLUSÃO

Muitas vezes as modalidades de tratamento padrão não são suficientes para a cura de feridas difíceis de cicatrizar e necessitam de terapias complementares. É importante que essas terapias sejam acessíveis e de baixo custo. Por isso, o uso de recursos naturais como as plantas representa uma alternativa promissora para a cicatrização de feridas. Esse trabalho destaca a utilização de terapias à base de plantas como um recurso complementar promissor para o tratamento de feridas difíceis de curar. Dentre os trabalhos analisados, foram encontradas espécies de plantas que apresentaram efeito antioxidante, anti-inflamatório, angiogênico e hipoglicêmico, além de estimularem a produção de colágeno, a proliferação de diferentes células e a regulação da expressão de genes, favorecendo assim uma cicatrização mais rápida dessas feridas.

REFERÊNCIAS

- AMINI, A.; SOLEIMANI, H.; ABDOLHIFAR, M. A.; MORADI, A.; GHOREISHI, S. K.; CHIEN, S.; BAYAT, M. Stereological and gene expression examinations on the combined effects of photobiomodulation and curcumin on wound healing in type one diabetic rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 10, p. 17994-18004, Oct. 2019. DOI: 10.1002/jcb.29102.
- ATIBA, A.; WASFY, T.; ABDO, W.; GHONEIM, A.; KAMAL, T.; SHUKRY, M. Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clinical Ophthalmology*, v. 28, n. 9, p. 2019-2026, Oct. 2015. DOI: 10.2147/OPHTH.S90778.
- BAHRAMSOLTANI, R.; FARZAEI, M. H.; RAHIMI, R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Archives of Dermatological Research*, v. 306, n. 7, p. 601-617, 2014. DOI: 10.1007/s00403-014-1474-6.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 85-334-1183-9.
- CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*, v. 12, n. 4, p. 274-277, Apr. 1996. DOI: 10.1016/s0899-9007(96)00000-8. PMID: 8862535.
- CORLISS, B. A.; AZIMI, M. S.; MUNSON, J. M.; PEIRCE, S. M.; MURFEE, W. L. Macrophages: an inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis. *Microcirculation*, v. 23, n. 2, p. 95-121, 2016. DOI: 10.1111/micc.12259.
- CORRÊA, F. R. S.; SCHANUEL, F. S.; MOURA-NUNES, N.; MONTE-ALTO-COSTA, A.; DALEPRANE, J. B. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 86, p. 162-171, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.018.
- D'ABADIA, P. L.; PEREIRA, H. R.; GOMES, L. F.; CAMILO-COTRIM, C. F.; MELO-REIS, P.; LINO JÚNIOR, R. S.; BAILÃO, E. F. L. C.; GONÇALVES, P. J.; ALMEIDA, L. M. Chronic wounds in diabetics: perspectives and treatments. *Vita et Sanitas*, v. 17, p. 13-31, 2023.
- DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience*, v. 9, n. 1, p. 283-289, 2004.
- DINH, T.; ELDER, S.; VEVES, A. Delayed wound healing in diabetes: considering future treatments. *Diabetes Management*, v. 1, p. 509-519, 2011.
- FOLKMAN, J.; SHING, Y. Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, v. 267, n. 16, p. 10931-10934, Jun. 1992.
- FOLKMAN, J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Current Molecular Medicine*, v. 3, n. 7, p. 643-651, 2003.
- GAO, S. Q.; CHANG, C.; NIU, X. Q.; LI, L. J.; ZHANG, Y.; GAO, J. Q. Topical application of Hydroxysafflor Yellow A accelerates the wound healing in streptozotocin induced T1DM rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 823, p. 72-78, Mar. 2018. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.01.018.
- GERAGHTY, T.; LAPORTA, G. Current health and economic burden of chronic diabetic osteomyelitis. *Expert Review of Pharmacoeconomics*, v. 19, p. 279-286, 2019.
- GILLETTE, B.; CRISCITELLI, T.; HOWELL, R.; WOODS, J.; ACERRA, M.; GORESTEIN, S. Regenerative wound surgery: practical application of regenerative medicine in the OR. *AORN Journal*, v. 109, n. 3, p. 298-317, 2019.
- GWAK, J. H.; SOHN, S. Y. Identifying the trends in wound-healing patents for successful investment strategies. *PLOS ONE*, v. 12, n. 3, e0174203, 2017.
- HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in Therapy*, v. 34, n. 3, p. 599-610, 2017.
- HOTKAR, M. S.; AVACHAT, A. M.; BHOSALE, S. S.; OSWAL, Y. M. Preliminary investigation of topical nitroglycerin formulations containing natural wound healing agent in diabetes-induced foot ulcer. *International Wound Journal*, v. 12, n. 2, p. 210-217, Apr. 2015. doi: 10.1111/iwj.12084.
- INPANYA, P.; FAIKRUA, A.; OUNAROON, A.; SITTICHOKECHAIWUT, A.; VIYOCH, J. Effects of the blended fibroin/aloe gel film on wound healing in streptozotocin-induced

- diabetic rats. *Biomedical Materials*, v. 7, n. 3, 035008, Jun. 2012. doi: 10.1088/1748-6041/7/3/035008.
- JACOB, A.; PAROLIA, A.; PAU, A.; AMALRAJ, F. D. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 15, p. 294, 2015.
- JAFFE, L.; WU, S. C. Dressings, topical therapy, and negative pressure wound therapy. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, v. 36, n. 3, p. 397-411, 2019.
- KADAM, S.; KANITKAR, M.; DIXIT, K.; DESHPANDE, R.; SESHADRI, V.; KALE, V. Curcumin reverses diabetes-induced endothelial progenitor cell dysfunction by enhancing MnSOD expression and activity in vitro and in vivo. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, v. 12, n. 7, p. 1594-1607, Jul. 2018. doi: 10.1002/term.2684.
- KANT, V. et al. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Immunopharmacology*, v. 20, 2014.
- LANGFELDER, P.; HORVATH, S. Fast R functions for robust correlations and hierarchical clustering. *Journal of Statistical Software*, v. 46, n. 11, 2012.
- LAU, T. W. et al. Pharmacological investigation on the wound healing effects of Radix Rehmanniae in an animal model of diabetic foot ulcer. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 123, n. 1, p. 155-162, 2009. doi: 10.1016/j.jep.2009.02.010.
- LODHI, S.; SINGHAI, A. K. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 6, n. 4, p. 253-259, Apr. 2013. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60053-X.
- MARTIN, A. The use of antioxidants in healing. *Dermatologic Surgery*, v. 22, n. 2, p. 156-160, Feb. 1996. doi: 10.1111/j.1524-4725.1996.tb00499.x.
- MUSTOE, T. A.; O'SHAUGHNESSY, K.; KLOETERS, O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 117, p. 35S-41S, 2006.
- NAGAR, P.; KUMAR, J.; VARDHARAJAN, P. Efficacy of Aloe Vera Gel Dressing in chronic leg ulcer of diabetic, traumatic and burns origin. *Research Journal of Pharmacology, Biology and Chemical Sciences*, v. 6, p. 482-485, 2015.
- OGUNTIBEJU, O. O. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Veterinary World*, v. 12, n. 5, p. 653, 2019. doi: 10.14202/vetworld.2019.653-663.
- OLIVEIRA, A. C. et al. Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 32, n. 2, p. 194-201, 2019. doi: 10.1590/1982-0194201900027.
- OLIVEIRA, M. F. et al. Feridas em membros inferiores em diabéticos e não diabéticos: estudo de sobrevida. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 40, 2019. doi: 10.1590/19831447.2019.20180016.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2020. Disponível em: <http://www.rproject.org>.

- SARI, Y. et al. A comparative study of the effects of *Nigella sativa* oil gel and *Aloe vera* gel on wound healing in diabetic rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, v. 23, 2515690X18772804, 2018. doi: 10.1177/2515690X18772804.
- SCHÄFER, M.; WERNER, S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*, v. 58, n. 2, p. 165-171, Aug. 2008. doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.004.
- SHAMI, S. K.; CHITTENDEN, S. J. Microangiopathy in diabetes mellitus: II. Features, complications and investigation. *Diabetes Research*, v. 17, n. 4, p. 157-168, Aug. 1991.
- SHEDOEVA, A. et al. Wound healing and the use of medicinal plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2019, Set. 2019. doi: 10.1155/2019/2684108.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes#:~:text=Em%20casos%20mais%20graves%2C%20o,%2C9%25%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o%20nacional>. Acesso em: 27 ago. 2024.
- SOLIMAN, A. M. et al. Virgin coconut oil and diabetic wound healing: histopathological and biochemical analysis. *European Journal of Anatomy*, v. 22, n. 2, p. 135-144, Mar. 2018.
- TAM, J. C. et al. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 134, n. 3, p. 831-838, Apr. 2011. doi: 10.1016/j.jep.2011.01.032.
- TANDARA, A. A.; MUSTOE, T. A. Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World Journal of Surgery*, v. 28, n. 3, p. 294-300, Mar. 2004. doi: 10.1007/s00268-003-7400-2.
- TONACO, L. A. B. et al. The proteolytic fraction from latex of *Vasconcellea cundinamaricensis* (PIG10) enhances wound healing of diabetic foot ulcers: a double-blind randomized pilot study. *Advances in Therapy*, v. 35, n. 4, p. 494-502, 2018.
- URS, A. P. et al. Plant latex thrombin-like cysteine proteases alleviates bleeding by bypassing factor VIII in murine model. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 8, p. 12843-12858, 2019. doi: 10.1002/jcb.28555.
- URS, A. P. et al. Plant Latex Proteases: Natural Wound Healers. In: CHAKRABORTI, S.; DHALLA, N., ed. *Proteases in Physiology and Pathology*. Singapore: Springer, 2017. p. 297-323.
- VAFI, F. et al. Burn wound healing activity of *Lythrum salicaria* L. and *Hypericum scabrum* L. *Wounds*, Sep. 2016. PMID: 27701123.
- WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, v. 77, n. 3, p. 509-528, Jun. 1997. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70566-1.
- YANG, B. Y.; HU, C. H.; HUANG, W. C.; HO, C. Y.; YAO, C. H.; HUANG, C. H. Effects of bilayer nanofibrous scaffolds containing Curcumin/*Lithospermi Radix* extract on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Polymers (Basel)*, v. 11, n. 11, p. 1745, Oct. 2019. doi: 10.3390/polym11111745.