

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LAVRAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

RILARY DE OLIVEIRA MAPELE

LAVRAS-MG
2023

RILARY DE OLIVEIRA MAPELE

**EFEITOS DO *CROTON LECHLERI* E DA NITROGLICERINA NA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS EM EQUINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário de
Lavras, como parte das exigências para
a obtenção do título de bacharel em
Medicina Veterinária.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Matheus Camargos de Britto Rosa

LAVRAS-MG

2023

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico
da Biblioteca Central do UNILAVRAS

M297e Mapele, Rilary de Oliveira.
Efeitos do Croton Lechleri e da nitroglicerina na cicatrização de feridas em equinos / Rilary de Oliveira Mapele. – Lavras: Unilavras, 2023.

35f.:il.

Portfólio acadêmico (Graduação em Medicina Veterinária) – Unilavras,
Lavras, 2023.

Orientador: Prof. Matheus Camargos de Britto Rosa.

1. Equinos. 2. Feridas. 3. Cicatrização. 4. Croton lechleri. 5. Nitroglicerina.
I. Rosa, Matheus Camargos de Britto. (Orient.). II. Título.

RILARY DE OLIVEIRA MAPELE

**EFEITOS DO *CROTON LECHLERI* E DA NITROGLICERINA NA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS EM EQUINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário de
Lavras, como parte das exigências para
a obtenção do título de bacharel em
Medicina Veterinária.

APROVADO EM 27/10/2023

ORIENTADOR

Prof. Dr. Matheus Camargos de Britto Rosa

LAVRAS-MG

2023

Dedico aos meus pais, Renilson e Patrícia Mapele, meu maiores exemplos e apoiadores. A meus avós, Jorge e Maria Rosa, fonte de sabedoria. E a meu irmão, Renilson de Oliveira, que me ama e apoia.

AGRADECIMENTOS

A priori, agradeço a Deus por sua graça e possibilitar minha entrada, progresso e conclusão bem-sucedida do curso. Sou extremamente grata pela salvação em Cristo Jesus e pela esperança de um reencontro no futuro.

Agradeço imensamente aos meus pais, Patrícia Rosa de Oliveira Mapele e Renilson Mapele, que sempre supriram minhas necessidades, me dando meu nome, fundando meus princípios e possibilitando adquirir meu diploma de graduação. Reconheço que eles estarão ao meu lado ao longo da vida, e compreendo que minhas ações jamais poderiam retribuir tudo que fizeram por mim.

Manifesto minha gratidão aos meus avós, cujo apoio financeiro, emocional e, sobretudo, espiritual sempre me acompanhou.

Ao meu irmão agradeço pela dedicação e capacidade de superar metas, inspirando-me a progredir profissionalmente e evitar a estagnação.

Agradeço de coração a toda a família, cujo apoio e amor incondicional têm sido constantes.

Aos professores, agradeço pela didática, carinho e paciência de sempre ao compartilhar conhecimentos cruciais para minha jornada acadêmica, bem como para minha carreira.

Por último, mas igualmente relevante, quero agradecer a meu coordenador Matheus Camargos de Britto Rosa. Desde o primeiro período do curso, ele tem sido meu mentor, professor auxiliar e amigo, oferecendo apoio em todas as atividades científicas e motivando-me a continuar ampliando meus horizontes acadêmicos por meio da educação contínua.

“Sejam praticantes da palavra, e não apenas ouvintes, enganando vocês mesmos.”

Thiago, capítulo 1, versículo 22

“A saber: Se com a tua boca confessares ao Senhor Jesus, e em teu coração creres que Deus o ressuscitou dentre os mortos, serás salvo.”

Romanos, capítulo 10, versículo 9

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1: Área de produção na primeira visita.....	14
Imagem 2: Área de recepção e expedição na primeira visita realizada.....	14
Imagem 3: Área de produção na segunda visita.....	15
Imagem 4: Área de recepção de matéria prima na segunda visita.....	16
Imagem 5: Área de produção de unidade de beneficiamento de produtos cárneos...	17
Imagem 6: Sala de matança de abatedouro de suínos.....	17

LISTA DE SIGLAS

SIM – Serviço de Inspeção Municipal

SIE – Serviço de Inspeção Estadual

SIF – Serviço de Inspeção Federal

IMA – Instituto Mineiro de Agropecuária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	DESENVOLVIMENTO	12
2.1	Funcionamento e equipe do local do estágio.....	12
2.2	Atividades desenvolvidas no estágio	12
2.3	Fotos do estágio	13
3	RELATÓRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA	3618
4	AUTOAVALIAÇÃO.....	37
5	CONCLUSÃO	37

1 INTRODUÇÃO

Em 2018 eu concluí o ensino médio na Escola Técnica Pandiá Calógeras em Volta Redonda, no Rio de Janeiro; e, em 2019, ingressei na faculdade de Medicina Veterinária no Centro Universitário de Lavras – UNILAVRAS.

Meu ingresso na faculdade foi graças ao Portal Único de Acesso ao Ensino Superior (Prouni) que me possibilitou a obtenção de bolsa de 50%. A partir de fevereiro de 2019, mesmo nunca tendo visitado Lavras em toda minha vida, me mudei para a cidade para cursar Medicina Veterinária. Por querer me especializar na área de equinos, no primeiro período ingressei no HIPPIUS – Grupo de Estudos em Clínica, Cirurgia e Produção de Equídeos do UNILAVRAS, do qual tive oportunidade de estar na diretoria por 6 (seis) períodos, até meu desligamento no início do segundo semestre 2022.

Durante um pouco mais da metade do curso meu foco foi em Clínica e Cirurgia de Equinos; nesse período participei de projetos de extensão na área, produção de artigos científicos, revisões de literatura e iniciação científica. Mas, a partir das matérias de produção animal e tecnologia dos produtos de origem animal, eu conheci uma área completamente nova que me atraiu muito. E assim comecei a dedicar meus estudos a produção de produtos de origem animal, e, no oitavo período da graduação, comecei a fazer estágio na área. Ingressei também no GEPPOA – Grupo de Estudo em Produção e Produtos de Origem Animal.

A vivência durante esses meses de estágio me proporcionou desenvolvimento pessoal e especialização técnica em um ambiente voltado a inspeção de estabelecimento de Produtos de Origem Animal e ao Desenvolvimento Rural Sustentável da microrregião abrangida por um consórcio público.

2 DESENVOLVIMENTO

A escolha do local de estágio foi com base na área que pretendo seguir profissionalmente, inspeção de produtos de origem animal com foco no desenvolvimento rural sustentável. Além disso, o fato de ser um ambiente cujo Serviço de Inspeção Municipal (SIM) era recente me chamou atenção, por ver a oportunidade de conhecer e participar de sua completa fundamentação.

O consórcio é dividido em Diretorias, sendo cada uma delas destinada a uma atividade realizada pela equipe técnica. Nesse viés, a Diretoria de Desenvolvimento Rural e Sustentável tem justamente o objetivo de se fazer valer de métodos sustentáveis para levar aumento e melhoria de técnicas de produção ao campo, atendendo, principalmente, a pequenos produtores.

2.1 Funcionamento e equipe do local do estágio

O consórcio escolhido para estágio é um consórcio público multifinalitário que opera desde 2015, mas, apenas em 2022, foi instituído o SIM vinculado. A multidisciplinaridade que o compõe possibilita que ele atenda a uma gama de serviços, já que, atuando em conjunto, representantes de diversas áreas do conhecimento compartilham experiências e técnicas e assim desenvolvem atividades diversas.

Através do SIM vinculado a um consórcio, os produtores de Produtos de Origem Animal aderidos podem comercializar não apenas em seu próprio município, mas em todos os municípios integrantes do consórcio que, atualmente são 27. A equipe do SIM vinculado ao consórcio é composta por uma Médica Veterinária e quatro estagiários da área de Medicina Veterinária. A sede está localizada no centro de Lavras-MG e conta com a estrutura de dez salas, cozinha, seis banheiros e duas garagens.

2.2 Atividades desenvolvidas no estágio

Durante o estágio, são feitas vistas em diversos estabelecimentos para avaliação, a fim de proceder com a adesão desses produtores ao SIM vinculado ao Consórcio e obtenção de selo.

Para que o processo de registro inicie, o produtor deve preencher uma solicitação de registro, disponibilizada no site do Consórcio. A equipe técnica do então entra em contato com o(a) produtor(a) e programa a primeira visita.

Foi feita uma solicitação de registro por um produtor de um laticínio que produz, em especial, manteiga; o estabelecimento fica localizado dentre os municípios abrangidos pelo consórcio. Durante a visita, é feita avaliação do local, coleta de dados com o produtor e registros fotográficos que, posteriormente, irão compor um relatório fotográfico, checklist de estabelecimento e laudo técnico que serão enviados ao produtor poucos dias após a visita.

O estabelecimento em questão buscava adequar-se à legislação vigente com a finalidade de obter o selo de inspeção SIM vinculado a um consórcio, podendo assim comercializar para os 27 municípios que o compõem.

O estabelecimento possuía o Selo de Inspeção Municipal que lhe permitia comercializar apenas dentro de seu município de origem, mas a partir da aprovação da lei com SIM do Consórcio no município, o selo municipal deixa de possuir validade, tornando-se necessário que o produtor busque validar sua certificação.

Durante o tempo de estágio pude acompanhar a certificação de uma série de produtores, de diversas áreas da produção de produtos de origem animal.

A responsabilidade da produção de checklists de visita, relatório fotográfico e laudo técnico era dos estagiários, o que permitiu que eu aprendesse na prática a produzir esses documentos tão importantes.

2.3 Fotos do estágio

As imagens foram escolhidas de forma que fosse possível abordar, da melhor forma possível, o caso abordado anteriormente, expondo cada melhoria realizada no estabelecimento.

Além disso, foram escolhidas fotos de outros estabelecimentos também acompanhados por mim durante o estágio supervisionado.

Figura 1: Área de produção na primeira visita



Fonte: do autor, 2023.

Essa imagem demonstra a disposição dos equipamentos na primeira visita ao laticínio, onde o espaço era muito limitado, não possibilitando circulação ideal dos funcionários. Além disso, observa-se a presença de ventilador em mau estado de higienização, fatores que tornam a produção de manteiga, ou qualquer produto comestível no ambiente, inviável.

Figura 2: Área de recepção e expedição na primeira visita realizada



Fonte: do autor, 2023.

A imagem acima expõe a área de recepção e expedição do estabelecimento na primeira visita realizada pela equipe técnica; é possível visualizar a formação de abertura pelo mau ajustamento do portão aos batentes, expondo o ambiente interno a poluição externa e a vetores.

Ao produtor foram apresentados esses e outros pontos, e, através de *checklists*, relatórios fotográficos e instrutivos foram determinados pontos de mudança para o estabelecimento. O produtor optou por adquirir um novo local e reformá-lo, pois, lhe interessava a expansão.

A segunda visita deu-se já no ambiente reformado e modificado. E a partir da segunda visita foi possível observar mudanças significativas, expostas nas fotos abaixo.

Figura 3: Área de produção na segunda visita.



Fonte: do autor, 2023.

Observa-se que as novas instalações, mais amplas, possibilitam melhor disposição dos equipamentos e, conseqüentemente, fluidez de operações e circulação.

Figura 4: Área de recepção de matéria prima na segunda visita.



Fonte: do autor, 2023

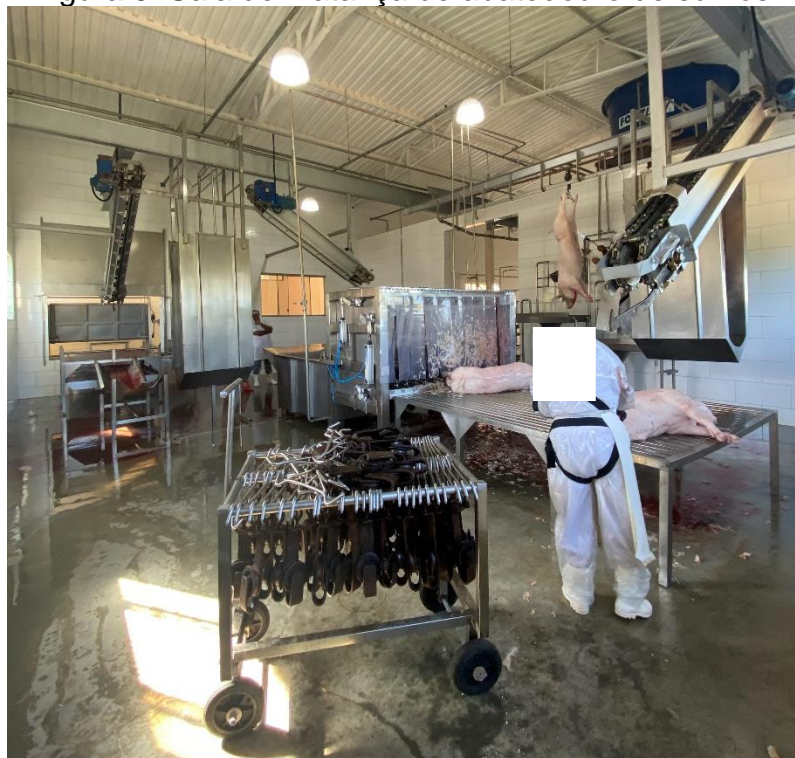
Ainda é possível observar que, há falha nos princípios de organização, pela presença de objetos em desuso nas áreas imediatamente externas a área de produção, mas na imagem anterior é possível notar que, diferentemente da área de recepção e expedição no antigo ambiente de produção, agora a porta se encontra perfeitamente ajustada ao batente e não há exposição do ambiente interno a produção a fatores ambientais como sujidades e vetores.

Figura 5: Área de produção de unidade de beneficiamento de produtos cárneos.



Fonte: do autor, 2023.

Figura 6: Sala de matança de abatedouro de suínos.



Fonte: do Autor, 2023.

Além desse caso, durante o estágio também foi possível presenciar muitos outros, como a certificação de uma unidade de beneficiamento de carne e derivados (Imagem 5), e um abatedouro de suínos (Imagem 6).

3 RELATÓRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Durante a graduação tive a oportunidade de trabalhar com áreas diferentes da área que hoje estou inserida, e dentre as áreas de conhecimento abrangidas, em especial, durante o período que participei do HIPPIUS – Grupo de estudo em clínica, cirurgia e produção de equídeos, participei de iniciações científicas baseadas em estudos com equinos.

A seguir apresento uma das iniciações, com o título “Efeitos do *Croton lechleri* e da nitroglicerina na cicatrização de feridas em equinos”.

EFEITOS DO *CROTON LECHLERI* E DA NITROGLICERINA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM EQUINOS

Effects of *Croton lechleri* and nitroglycerin on wound healing in horses

Rilary de Oliveira Mapele¹, Matheus Camargos de Britto Rosa²

¹Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, bolsista da Pibic Fapemig, CEUA-UFLA: 039/19

²Orientador, Professor do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil

RESUMO

Nos equinos frequentemente ocorrem ferimentos de pele, sendo que a cicatrização cutânea nessa espécie ocorre de maneira mais exuberante quando comparado as demais espécies domésticas, fato que prejudica sua recuperação de feridas. Além disso, a formação de tecido de granulação exuberante é comumente observada nos membros destes animais devido, provavelmente, a taxas reduzidas de epitelização e contração da ferida, menor suprimento sanguíneo e tensão de oxigênio. O *Croton lechleri* (CL), popularmente denominado “Sangue de Dragão”, vem sendo utilizado popularmente ao longo dos tempos, tendo supostamente atividades anti-inflamatória, antibiótica e antioxidante, podendo auxiliar no processo de cicatrização. Ademais, a planta é rica em alcaloides bioativos, como a Taspina, composto isolado da casca e do látex de CL, possuindo ação auxiliar na cicatrização, estimulando a migração de fibroblastos nas feridas. A nitroglicerina é um vasodilatador que quando aplicado topicamente na pele de ratos e suínos é capaz de elevar o fluxo sanguíneo cutâneo nestas espécies. Diante do exposto, o objetivo do projeto foi avaliar os efeitos do CL e da nitroglicerina sobre o processo de cicatrização das feridas em equinos.

Palavras-chave: Equinos. Feridas. Cicatrização. *Croton lechleri*. Nitroglicerina.

ABSTRACT

In horses, skin injuries often occur, and skin healing in this species occurs more exuberantly when compared to other domestic species, a fact that impairs their recovery from wounds. Furthermore, the formation of exuberant granulation tissue is commonly observed in the limbs of these animals, probably due to reduced rates of wound epithelialization and contraction, lower blood supply and oxygen tension. *Croton lechleri* (CL), popularly called "Dragon Blood", has been popularly used over time, supposedly having anti-inflammatory, antibiotic and antioxidant activities, which can help in the healing process. In addition, the plant is rich in bioactive alkaloids, such as Taspine, a compound isolated from the bark and latex of CL, which has an auxiliary action in healing, stimulating the migration of fibroblasts in wounds. Nitroglycerin is a vasodilator that, when applied topically to the skin of rats and swine, is capable of increasing cutaneous blood flow in these species. Given the above, the objective of the project is to evaluate the effects of CL and nitroglycerin on the wound healing process in horses.

Keywords: Equines. wounds. Healing. *Croton lechleri*. Nitroglycerin

Introdução

A cicatrização de feridas consiste em um processo dinâmico de uma sequência perfeita e coordenada de eventos celulares e moleculares que interagem reparando o tecido (BANKS, 1992). Esse fenômeno tem início imediatamente após a lesão, sendo dividido em fases inflamatória, proliferativa e de maturação (MORI et al., 2004). Ademais, a cicatrização poderá ocorrer por primeira ou segunda intenção, de acordo com o tipo de ferida, localização, contaminação e viabilidade tecidual (AUER et al., 2019).

Nos equinos frequentemente ocorrem ferimentos de pele, sendo a cicatrização cutânea nessa espécie de maneira mais exuberante quando comparada às demais espécies domésticas, fato que prejudica sua recuperação de feridas (COCHRANE, 1997). Além disso, a formação de tecido de granulação exuberante é comumente observada nos membros destes animais devido, provavelmente, a taxas reduzidas de epitelização e contração da ferida (WILMINK et al., 1999), menor suprimento sanguíneo e tensão de oxigênio, além de quantidades insuficientes de citocinas, o que determina uma cicatrização lenta quando comparada com outras regiões anatômicas na espécie (BERRY; SULLINS, 2003).

Por sua complexidade, a cicatrização em equinos é alvo de inúmeras pesquisas, visando encontrar meios que favoreçam a recuperação das feridas. Neste contexto, as plantas medicinais (fitoterápicos) podem ser utilizadas em protocolos terapêuticos para tratamento das feridas (SOUZA et al., 2006), porém muitas preparações tópicas são ineficientes ou prejudiciais, por serem irritantes e estimularem o desenvolvimento de tecido de granulação exuberante (WHITE, 1995). Contudo, *Triticum vulgare* (SOUZA et al., 2006), *Stryphnodendron barbatiman*, *Calendula officinalis* e *Symphytum officinale* (MARTINS et al., 2003) apresentaram efeitos benéficos na cicatrização de feridas em equinos.

O *Croton lechleri*, conhecido popularmente como “Sangue de Dragão” (POLLITOS; TOMAZELLO FILHO, 2007), possui atividades anti-inflamatória, antibiótica e antioxidante. Sendo assim, a planta teria potencial para ser utilizada no tratamento de feridas, auxiliando no processo de cicatrização (JONES, 2003). Ademais, a nitroglicerina é um fármaco com ação vasodilatadora direta que produz relaxamento da musculatura lisa, provocando dilatação nos sistemas venoso e arterial. Com isso, possui capacidade de melhorar a vascularização de determinadas regiões, favorecendo a oxigenação (EADES; STOKES; MOORE, 2006). Com base nas informações supracitadas, um estudo envolvendo os mecanismos cicatriciais em equinos, bem como os possíveis efeitos do *Croton lechleri* e da nitroglicerina na cicatrização de feridas mostrou-se pertinente.

Revisão de Literatura

Tecido de granulação exuberante

Supostamente, a possibilidade de origem do tecido de granulação exuberante (TGE) e a velocidade de reparação tecidual estão relacionados com a estatura do equino, pois em cavalos de grande porte crescem mais tecido de granulação e a cicatrização ocorre mais lentamente, independentemente do tamanho da lesão (BERTONE et al., 1985). Outros fatores que favorecem o desenvolvimento de tecido de granulação em equinos são a movimentação e tensão na pele ao redor da lesão, o que retarda o processo cicatricial, além do desequilíbrio da síntese e degradação do colágeno e baixo suprimento sanguíneo de oxigênio (ENGELEN et al., 2004).

Quando as feridas em equinos ocorrem nas regiões distais dos membros, comumente a complicação mais observada é um distúrbio fibroproliferativo de desenvolvimento espontâneo (THEORET; WILMINK, 2013). Neste processo, são observadas inflamação crônica (WILMINK et al., 1999), angiogênese excessiva (CELESTE et al., 2013), além de epitelização mais lenta e cessação da contração de ferida antecipada (THEORET et al., 2013).

A oclusão microvascular é mais intensa na região dos membros do que na região torácica (LEPAULT et al., 2005) e há uma rede vascular menor nos membros, conseqüentemente, menor circulação sanguínea para os tecidos (DYCE; WENSING; SACK, 2010), levando à distribuição inadequada de oxigênio, estimulando a angiogênese, proliferação de fibroblastos e menor taxa de apoptose celular (WILMINK; VAN WEEREN, 2005). Assim, apesar do tecido de granulação que frequentemente se desenvolve nas feridas na região distal dos membros dos equinos conter vários microvasos, estes podem estar parcial ou totalmente obstruídos, o que mantém um reduzido gradiente de oxigênio dentro da ferida e aumenta a angiogênese (LEPAULT et al., 2005). A hipóxia eleva a produção de colágeno pelos fibroblastos e pode promover a persistência dos miofibroblastos, intensificando concomitantemente a deposição da matriz extracelular, impedindo a apoptose celular (HAKKINEN et al., 1996).

A organização dos fibroblastos no interior do tecido de granulação das feridas torácicas é superior à das feridas dos membros. À medida que a ferida amadurece, os fibroblastos devem desaparecer por apoptose ou converter-se em miofibroblastos, a fim de obter a contração da ferida. Além disso, a atividade mitótica dentro do tecido de granulação de ferimentos nos membros é o dobro da encontrada em feridas corporais (WILMINK et al., 1999). Por fim, o arranjo caótico dos fibroblastos dentro do tecido de granulação das feridas dos membros, em particular aqueles que apresentam fibroplasia excessiva, pode impedir a geração de forças centrípetas eficientes e ser responsável pela contração deficiente (LEPAULT et al., 2005).

As feridas distais nos membros são preocupantes devido à possível perda de desempenho e valor comercial (COCHRANE, 1997). Quando comparada à cicatrização do restante do corpo, a cicatrização distal dos membros possui diferenças fisiológicas na organização da resposta inflamatória celular. Assim, a persistência da inflamação está relacionada aos tempos de cicatrização prolongados e à expressão de fatores inflamatórios como o fator de crescimento fibroblástico- $\beta 1$, que estimula a formação de tecido de granulação exuberante, inibindo a contração da ferida (WILMINK et al., 1999).

A cicatrização é um processo complexo, sendo que o balanceamento dos fatores locais de uma ferida deve ser feito visando proporcionar um ambiente que contribua para o desenvolvimento cicatricial adequado. Sabendo disso, a melhora da microcirculação para oxigenação e nutrição adequadas, uma população bacteriana menor do que 10⁶ microrganismo/grama de tecido e pH neutro a levemente ácido podem facilitar a contração da ferida (KNOTTENBELT, 1997).

O processo de cicatrização de feridas é estudado em diversas espécies, desde moscas até anfíbios, sendo comum pesquisas envolvendo ratos e camundongos (LÉVESQUE; VILLIARD; ROY, 2010; RAZZELL; WOOD; MARTIN, 2011), porém o mecanismo de reparo varia entre as espécies. Isto posto, em camundongos inicialmente a cicatrização ocorre por contração, enquanto humanos não possuem uma camada Panniculus carnosus, o que leva à reparação tecidual por meio de reepitelização da superfície da pele, havendo cicatrização da derme pela granulação do estroma, migração de miofibroblastos e contração da ferida (GREENWOOD, 2010). Complicações no reparo tecidual, como o surgimento de feridas crônicas ou alterações fibroproliferativas, dificilmente acontecem naturalmente em roedores, contudo são frequentes em humanos

e equinos, que possuem processo de cicatrização parecidos (THEORET; WILMINK, 2013).

Macroscopicamente o tecido de granulação exuberante equino possui leve semelhança com os queloides humanos, pois ambos possuem crescimento fibroproliferativo exacerbado para fora das bordas da ferida. À vista disso, são diferentes da cicatrização hipertrófica que não cresce além dos limites da ferida primária (ATIYEH; COSTAGLIOLA; HAYEK, 2005). Durante o desenvolvimento da cicatrização as feridas apresentam clinicamente características de tumores benignos, com o processo de reparação tecidual sendo interrompido na fase proliferativa (HILLMER; MACLEOD, 2002).

Vários mecanismos intrínsecos e extrínsecos estão supostamente envolvidos nesse reparo aberrante que, em último caso, pode levar à fibrose. Pode-se citar fenótipos de fibroblastos diferentes em relação à cicatrização normal de feridas. Os queloides contêm fibroblastos que produzem a matriz extracelular, facilitando a deposição de colágeno em vez de se diferenciarem em fibrócitos quiescentes ou sofrer morte celular por apoptose (GHAZIZADEH, 2007). Os fibroblastos separados de queloides possuem características populacionais distintas (RUSSELL et al., 2010). Outro fator é o ambiente local, gerador de impacto importante no reparo das feridas, principalmente na inflamação crônica. É possível que as citocinas inflamatórias estimulem a deposição de matriz extracelular e colágeno, levando à fibroproliferação (GHAZIZADEH, 2007).

A suscetibilidade genética à produção de queloides foi relatada em humanos (SHIH; BAYAT, 2010). Além do mais, os queloides crescem em áreas de alta tensão. Sendo assim, supõe-se que a força mecânica é um importante gatilho ao desenvolvimento do queleide (OGAWA et al., 2012). Finalmente, a presença de hipóxia tecidual relativa é prejudicial à cicatrização, estimulando a angiogênese excessiva e a fibroproliferação por meio de citocinas e outros mediadores cicatriciais (LEPAULT et al., 2005).

Croton lechleri

O uso de plantas com intuito terapêutico vem se destacando em território brasileiro (OLIVEIRA; BARROS; MOITA NETO, 2010). O conhecimento popular da Medicina vem agregando informações, por meio de observações em relação ao uso e eficácia das plantas medicinais, representando muitas vezes o único recurso terapêutico de várias comunidades com pouco ou nenhum acesso aos serviços modernos de saúde (VALLE et al., 2013). Com isso, os conhecimentos terapêuticos acumulados com o passar dos anos são importantes indicativos da ação farmacológica destas plantas, porém sem estudos científicos que comprovem tais efeitos (MACIEL et al., 2002).

Dentro deste contexto está o *Croton lechleri* (CL) (Figura 1), popularmente denominado “Sangue de Dragão”, “Sangue de Drago” ou “Sangue de Grado” (POLLITOS; TOMAZELLO FILHO, 2007). Pertencente à família das Euphorbiaceae, o gênero *Croton* possui cerca de 1200 espécies (GOVAERTS; FRODIN; SMITH, 2000), estando distribuído nas Antilhas, Américas, África continental e Madagascar (WEBSTER, 1993). No Brasil o gênero distribui-se nos estados do Acre, Bahia, Ceará, Goiás, Maranhão, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rondônia e São Paulo (AZEVEDO et al., 2008).

O CL pode ser encontrado em florestas com planície de inundação, que possuem solos férteis e úmidos, bem como à margem de rios, fragmentos de florestas e em campos de cultivos abandonados (FORERO; CHÁVEZ; BERNAL, 2000). A planta vem sendo utilizada popularmente ao longo dos tempos, tendo supostamente atividades anti-inflamatória, antibiótica e antioxidante, podendo auxiliar no processo de cicatrização

(JONES, 2003). Além disso, a planta é rica em alcaloides bioativos (AMARAL; BARNES, 1997) como a Taspina, composto isolado da casca e do látex de CL, possuindo ação auxiliar na cicatrização (CAI; CHEN; PHILLIPSON, 1993), estimulando a migração de fibroblastos nas feridas (PIETERS et al., 1993). Sendo assim, a planta teria potencial para ser utilizada no tratamento de feridas, auxiliando no processo de reparação tecidual (JONES, 2003).

Contudo, foi constatado que CL dificulta o crescimento radicular de raízes de *Allium cepa*, demonstrando um possível potencial tóxico. Também foi observado redução de índice mitótico indicando citotoxicidade, além de um potencial mutagênico avaliado através do alto índice de micronúcleos (ALMEIDA et al., 2019). Em seres humanos, quando consumida em excesso, a planta pode causar anemia (LASZLO, 2012), constipação e, em casos extremos, cegueira (OSAKADA, 2009), não havendo relatos de efeitos colaterais em animais na literatura compilada.

Nitroglicerina

A nitroglicerina é um vasodilatador direto hidrolisado no fígado pela enzima reductase de nitratos orgânicos dependente de glutathione a um dinitrato menos ativo. As concentrações plasmáticas de nitroglicerina após aplicação tópica em humanos atingem um platô em duas horas (NICTER; SOBIESKI; EDGERTON, 1985), sendo que ao alcançar a camada média muscular da parede dos vasos a nitroglicerina é convertida em óxido nítrico (SILVA; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2002). Além disso, a nitroglicerina creme aplicada de forma tópica em ratos (HENDEL; LILIEN; BUNCKE, 1983; ROHRICH; CHERRY; SPIRA, 1984) e suínos (ROHRICH; CHERRY; SPIRA, 1984) é capaz de elevar o fluxo sanguíneo cutâneo nestas espécies.

O óxido nítrico (NO) é uma substância vasodilatadora potente que pode auxiliar no relaxamento vascular induzido pela acetilcolina, mantendo a perfusão fisiológica vital para os tecidos (FURCHGOTT, 1999). A enzima NO sintase, o aminoácido L-arginina e o oxigênio com NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) como cofator participam da síntese do NO (MONCADA; HIGGS, 1993). Existem diferentes tipos de NO sintase, distinguidas por diferenças em suas expressões funcionais, quantidade e duração da liberação de NO (PALMER, 1993; LOWENSTEIN; DINERMAN; SNYDER, 1994). Através de liberações de quantidades pequenas, intermitentes e pulsáteis de óxido nítrico, a NO sintase constitutivo presente nas células endoteliais regulam o tônus vascular (FURCHGOTT, 1999). Dessa forma, em equinos com laminite induzida por sobrecarga de carboidratos os relaxamentos vasculares mediados pela acetilcolina estão reduzidos nos vasos digitais, sugerindo uma redução na produção de óxido nítrico pelas células endoteliais vasculares digitais, tornando os vasos mais susceptíveis a ação de agentes vasoconstritores (SCHNEIDER et al., 1999).

Em cães e gatos a superdosagem de nitroglicerina pode ocasionar grave comprometimento do débito cardíaco devido à diminuição excessiva da pré-carga, pois o fármaco causa relaxamento direto da musculatura lisa venosa. Além disso, outros possíveis efeitos colaterais são hipotensão, depressão, letargia, náusea, azotemia pré-renal e erupções cutâneas no local de aplicação (MUZZI, 2000).

Sendo assim, aumento nas concentrações de nitroglicerina podem elevar os níveis de óxido nítrico independente da atividade da NO sintase, podendo melhorar a função microvascular (EADES; STOKES; MOORE, 2006) na recuperação de feridas em equinos e, possivelmente, inibir a formação de tecido de granulação exuberante.

Metodologia

Animais

Foram selecionadas seis fêmeas híginas da espécie equina, com idade variando entre doze e dezoito anos, que foram alojadas no Complexo das Clínicas Veterinária do Centro Universitário de Lavras (UNILAVRAS), onde passaram por um período de adaptação de duas semanas antes do início da fase experimental.

Cada égua foi vermifugada com pasta oral à base de ivermectina 1%, vacinadas contra influenza equina, tétano e encefalomielite, sendo que foi realizada a profilaxia oral para remoção de pontas dentárias e hemograma para identificar possíveis alterações fisiológicas. A alimentação dos animais foi baseada em feno de tifton, concentrado e sal mineral *ad libitum*, sendo mantidas em baias individuais durante o período de avaliação. A água também foi fornecida *ad libitum*.

Todos os procedimentos supracitados foram realizados a fim de padronizar todas as amostras para que não houvesse interferência. Além disso, o estudo foi realizado respeitando-se os princípios éticos da experimentação animal, bem como as normas para a prática didático/científica da vivisseção dos mesmos (BRASIL, 2008), a Declaração Universal dos Direitos dos Animais (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA, 1978), as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e a legislação em vigor (BRASIL, 1998), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Lavras, sob o protocolo número 039/19.

Grupos

Cada égua representou 12 grupos, em que 6 grupos foram de feridas cutâneas na garupa (G) e os demais grupos de feridas cutâneas na região metatársica dos membros pélvicos (MP) (Tabela 1):

Tabela 1: Grupos utilizados no experimento com seus respectivos tratamentos.

Grupos	Tratamentos
G1	Solução fisiológica
G2	Pomada com Nitroglicerina 0,1mg/ferida
G3	Pomada com Nitroglicerina 1mg/ferida
G4	Pomada com 1 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i>
G5	Pomada com 10 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i>
G6	Pomada com 1 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i> + Nitroglicerina 1mg/ferida
MP1	Solução fisiológica
MP2	Pomada com Nitroglicerina 0,1mg/ferida
MP3	Pomada com Nitroglicerina 1mg/ferida
MP4	Pomada com 1 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i>
MP5	Pomada com 10 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i>
MP6	Pomada com 1 µg/ml/ferida de <i>Croton lechleri</i> + Nitroglicerina 1mg/ferida

Indução das feridas

Os equinos foram submetidos a jejum alimentar de 6 horas, deixando água disponível. A sedação foi realizada utilizando Cloridrato de Detomidina a 1%, na dose de 0,01mg/kg/IV e a analgesia ocorreu por meio da administração de Tartarato de Butorfanol a 1%, na dose de 0,04 mg/kg/IV (WISE et al., 2018). A anestesia local na região da garupa foi feita por aplicação subcutânea ao redor dos locais de incisão, através de administração de 4 ml de Cloridrato de Lidocaína a 2%, para cada ferida induzida, além de utilização da técnica anestésica “quatro pontos altos” para as feridas induzidas nos membros pélvicos, em conjunto com a aplicação subcutânea de 4 ml de Cloridrato de Lidocaína a 2% em cada um dos locais das feridas induzidas (TAYLOR; CLARKE, 2009).

Foi realizada tricotomia das garupas direita e esquerda, metatarsos direito e esquerdo. A antisepsia do campo operatório foi realizada com Digliconato de Clorexidina 2% e Álcool 70%. Posteriormente, com utilização de material cirúrgico estéril, luvas estéreis e auxiliados por paquímetro (STARRETT 727 – 6/150), foram feitas 6 feridas cutâneas de 2,5 x 2,5cm na região da garupa e 6 no metacarpo, com auxílio de bisturi com lâmina número 10. A excisão abrangeu a pele e tecido subcutâneo subjacente. Todas as feridas foram mensuradas para sua padronização com auxílio do paquímetro. Após o procedimento, todos os seis animais receberam anti-inflamatório não esteroide (Fenilbutazona) na dose de 2,2 mg/kg/VO, BID (duas vezes ao dia), por 3 dias, visando principalmente controlar a dor (OLIVEIRA Jr. et al., 2012).

Tratamento das feridas

Os tratamentos foram iniciados doze horas após a realização das lesões. Cada ferida foi tratada duas vezes ao dia, às 06:00 e às 18:00, com seu respectivo tratamento. Primeiramente era feita uma limpeza prévia da ferida com solução fisiológica para remoção de corpos estranhos e contaminação bacteriana excessiva. Em seguida cada ferida recebeu o seu tratamento pré-definido aleatoriamente por sorteio. O manejo estabelecido foi mantido até a total cicatrização das feridas e foi realizado sempre pelo mesmo Médico Veterinário (OLIVEIRA Jr. et al., 2012).

Avaliação das feridas experimentalmente induzidas

O desenvolvimento bacteriano foi avaliado através de amostras colhidas no dia 7 utilizando swab estéril em cada uma das feridas induzidas nos animais. As feridas foram primeiramente limpas com gaze estéril seca para remover o exsudato visível e a ponta do swab foi aplicada em toda extensão da ferida e, posteriormente, mergulhado em meio de cultura em tubo (Swab Biocon®). Todo material coletado foi encaminhado para análise em laboratório particular (Laboratório Santa Cecília, CNPJ: 22.077.499/0001-78).

No laboratório, para identificação das espécies bacterianas presentes nas amostras, foram utilizados os meios de cultura Tioglicolato, Ágar Sangue de Carneiro Desfibrinado, Ágar Macconkey, Tryptic Soy Broth e Ágar Chocolate Suplementado. Ademais, as provas de Identificação utilizadas foram Gram, Camp-test, Coagulase e Identificação por Espectrometria de Massas.

Análise estatística

Nesse estudo as variáveis quantitativas normais são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis quantitativas não normais e qualitativas ordinais como mediana (valor mínimo – valor máximo). Antes das análises estatísticas, as variáveis

quantitativas (contração da ferida, termografia e número de vasos) foram testadas quanto à normalidade com o teste de Shapiro-Wilk e homogeneidade das variâncias com o teste de Levene. As diferenças entre o tratamento e o local da ferida (garupa e membro pélvico) foram analisadas com ANOVA de duas vias na contração da ferida e termografia. Para testar a associação entre presença/ausência dos agentes *Streptococcus equi*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus intermedius* e os tratamentos (A, B, C, D, E e F) foi realizado o teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Para verificar o efeito do local da ferida nos tratamentos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Por fim, para verificar o efeito do tempo nos tratamentos, considerando o local da ferida, foi utilizado os testes de Friedman com comparações por pares e Wilcoxon. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. O software IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) foi usado nas análises estatísticas.

Critérios éticos

O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais (ceua) da universidade federal de lavras (protocolo número 039/19) e ele faz parte de uma das etapas do projeto “ensaio da aplicação de pomada à base de seiva de *Croton lechleri*, associado ou não a nitroglicerina, na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em equinos”. Além disso, este estudo será realizado respeitando-se os princípios éticos da experimentação animal, bem como as normas para a prática didático/científica da vivisseção dos mesmos (lei 11.794/2008), a declaração universal dos direitos dos animais da unesco (organização das nações unidas para educação, a ciência e a cultura), as normas do colégio brasileiro de experimentação animal e a legislação em vigor (lei 9605/1998).

Resultados

Através da análise do processo cicatricial com o passar do tempo, foi constatado que nas feridas induzidas na garupa, o *C. lechleri* reduziu a angiogênese e aumentou a quantidade de colágeno nas feridas ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Já nas feridas localizadas na região metatársica de membros pélvicos, observou-se que com o passar do tempo houve redução do processo inflamatório e número de vasos, e elevação do colágeno em feridas tratadas com *C. lechleri*. Além disso, feridas tratadas com nitroglicerina em doses altas desenvolveram quantidades menores de vasos sanguíneos com o passar do tempo ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 2: Efeito dos tratamentos na inflamação, tecido de granulação, contagem de vasos e colágeno nas feridas na garupa ao longo do tempo. Os grupos foram divididos em A (tratamento com solução fisiológica), B (tratamento com creme a base de Nitroglicerina 0,1mg/ml), C (tratamento com creme a base de Nitroglicerina 1mg/ml), D (tratamento com creme a base de 1 µg/ml de *Croton lechleri*), E (tratamento com creme a base de 10 µg/ml de *Croton lechleri*), F (tratamento com creme a base de 10 µg/ml de *Croton lechleri* + Nitroglicerina 1mg/ml). As amostras foram coletadas com 7 (T1), 14 (T2) e 21 (T3) dias de cicatrização das feridas. Valores medianos (mín. – máx.) são apresentados para cada grupo experimental (n = 6). ^a Teste de Friedman. ^b Teste de Wilcoxon. Valores dentro da mesma coluna com sobrescritos diferentes (a, b) indicam diferenças significativas * (p < 0,05).

	Tratamentos					
	A	B	C	D	E	F
Inflamação						
T1	2 (0 - 3)	0,5 (0 - 3)	0,5 (0 - 3)	1 (0 - 2)	2 (1 - 2)	0,5 (0 - 1)
T2	0 (0 - 3)	0,5 (0 - 3)	1 (1 - 2)	0,5 (0 - 2)	1 (0 - 1)	1 (0 - 2)
T3	1 (0 - 1)	1 (0 - 4)	1,5 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0,5 (0 - 2)
Valor de p ^a	0,727	0,513	0,494	0,247	0,115	0,692
Tecido de Granulação						
T1	-	-	-	-	-	-
T2	1,5 (0 - 3)	2 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (0 - 2)	2 (0 - 4)
T3	0 (0 - 4)	2 (1 - 3)	2,5 (1 - 4)	1 (1 - 2)	2 (0 - 2)	0,5 (0 - 3)
Valor de p ^b	0,285	0,564	1,000	0,317	0,705	0,340
Colágeno						
T1	1 ^a (0 - 2,5)	1,65 ^a (1 - 2)	1,65 (0 - 3)	0,5 ^a (0 - 2)	0,75 ^a (0 - 2)	0,65 ^a (0 - 2)
T2	2,75 ^{ab} (0 - 3,5)	3 ^b (3 - 4)	2,75 (2 - 3)	2,75 ^{ab} (2 - 3,5)	2,6 ^{ab} (2 - 3)	3 ^{ab} (2 - 3,5)
T3	3,5 ^b (2,5 - 4)	2,75 ^{ab} (2 - 3)	3 (1 - 3)	4 ^b (2,5 - 4)	3,5 ^b (2,5 - 4)	3 ^b (2 - 4)
Valor de p ^a	0,030*	0,006*	0,056	0,004*	0,003*	0,019*
Contagem de vasos						
T1	51,05 ^a (15,3 - 132,2)	27,55 (7,6 - 44,6)	30,55 (29,8 - 34,7)	23,3 ^a (12 - 44,7)	25,35 (12,5 - 55,2)	29,05 (15,5 - 68,7)
T2	21,7 ^{ab} (10,3 - 27,9)	20,1 (17,4 - 30)	20,35 (18,5 - 32)	16,55 ^{ab} (12 - 18,1)	12,6 (8,8 - 17,8)	18,9 (14,3 - 29)
T3	10,6 ^b (6,5 - 21,2)	11,2 (6,5 - 36,8)	11,4 (6 - 46,3)	10,2 ^b (5,4 - 13,4)	12,95 (7,7 - 20,6)	12,55 (11,3 - 19,5)
Valor de p ^a	0,016*	0,513	0,069	0,009*	0,311	0,115

Tabela 3: Efeito dos tratamentos na inflamação, tecido de granulação, tecido conjuntivo fibroso, contagem de vasos e colágeno nas feridas no membro pélvico ao longo do tempo. Os grupos foram divididos em A (tratamento com solução fisiológica), B (tratamento com creme a base de Nitroglicerina 0,1mg/ml), C (tratamento com creme a base de Nitroglicerina 1mg/ml), D (tratamento com creme a base de 1 µg/ml de *Croton lechleri*), E (tratamento com creme a base de 10 µg/ml de *Croton lechleri*), F (tratamento com creme a base de 10 µg/ml de *Croton lechleri* + Nitroglicerina 1mg/ml). As amostras foram coletadas com 7 (T1), 14 (T2) e 21 (T3) dias de cicatrização das feridas. Valores medianos (mín. – máx.) são apresentados para cada grupo experimental (n = 6). ^a Teste de Friedman. ^b Teste de Wilcoxon. Valores dentro da mesma coluna com sobrescritos diferentes (a, b) indicam diferenças significativas * (p < 0,05).

	Tratamentos					
	A	B	C	D	E	F
Inflamação						
T1	3 (2 - 4)	3 (1 - 4)	3 (0 - 4)	2,5 ^a (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (1 - 4)
T2	1,5 (0 - 3)	2,5 (1 - 3)	1,5 (0 - 4)	1 ^{ab} (0 - 4)	1 (0 - 3)	2 (1 - 4)
T3	1 (1 - 3)	1,5 (0 - 3)	1 (1 - 3)	0 ^b (0 - 1)	0,5 (0 - 3)	0,5 (0 - 3)
Valor de p ^a	0,055	0,287	0,705	0,042*	0,086	0,097
Tecido de Granulação						
T1	-	-	-	-	-	-
T2	2,5 (1 - 3)	3,5 (1 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 3)	3 (1 - 4)	2 (1 - 3)
T3	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 3)	2,5 (1 - 3)	2,5 3 (1 - 4)
Valor de p ^b	0,034*	1,000	0,655	0,564	0,180	0,257
Colágeno						
T1	1 (1 - 2)	1,75 ^a (0 - 2)	1 ^a (0 - 2)	0,5 ^a (0 - 2,5)	0,5 ^a (0 - 1)	1 ^a (0 - 1)
T2	2,5 (1 - 3)	3 ^a (2 - 3)	2,5 ^b (2 - 3)	2,25 ^{ab} (2 - 3)	2 ^{ab} (1 - 3)	2,5 ^{ab} (2 - 2,5)
T3	2,75 (2 - 3)	2,3 ^a (1 - 3,5)	2,25 ^{ab} (1 - 2,5)	3,1 ^b (2,5 - 3,5)	3 ^b (2,5 - 3,5)	2,75 ^b (0 - 3,5)
Valor de p ^a	0,054	0,034*	0,013*	0,009*	0,003*	0,016*
Contagem de vasos						
T1	33 (14,6 - 47)	37,5 (27 - 74,4)	44,65 ^a (25,8 - 66,3)	35,4 ^a (20,3 - 40,6)	29,75 ^a (26,6 - 63)	36,5 (25,3 - 63)
T2	28,85 (12,8 - 45,5)	31,3 (22,9 - 46,8)	31,5 ^{ab} (22,7 - 58,6)	26,95 ^{ab} (16 - 36,8)	24,25 ^{ab} (22,3 - 29,1)	40,85 (16,3 - 63,3)
T3	30,5 (10 - 50,6)	24,9 (11,5 - 42)	20,4 ^b (14,8 - 31,1)	17,35 ^b (8,4 - 19,7)	15,85 ^b (10,8 - 19,8)	28,05 (11,3 - 38,7)
Valor de p ^a	0,135	0,183	0,006*	0,016*	0,002*	0,135

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciaram que as feridas cutâneas localizadas na garupa dos equinos sofreram mais eficiente cicatrização quando comparadas com as feridas da região metatársica. Mas além disso, um aspecto importante observado com esse estudo foi que, após 28 dias de experimento as feridas induzidas da região da garupa tratadas com solução fisiológica (grupo controle) apresentaram não apenas taxa de contração e proliferação de colágeno maior, mas também menor fibroplasia e angiogênese, comparando-as com as do grupo controle da região metatársica. Os achados vão ao encontro do observado por outros autores, tendo esses constatado que nas e dos membros dos equinos as feridas apresentam taxa de contração e epitelização mais lenta em relação as feridas do tronco (JACOBS et al., 1984; BIGBIE et al., 1991), principalmente devido, à maior é a produção de colágeno local, o que está diretamente relacionado com o aparecimento e desenvolvimento de tecido de granulação exuberante (TGE) que retarda a neopitelização (THEORET; WILMINK, 2013). É válido salientar que o processo de formação do tecido de granulação exuberante ainda está sendo estudado, não tendo sido, até o presente momento completamente elucidado; isso porque a formação do tecido de granulação, sabe-se, é um processo natural, mas há algum fator definitivo que o torna exuberante, esse fator ainda não foi completamente definido. Não obstante, estudos sugerem que a resposta inflamatória desempenha um papel importante. Segundo Theoret e Wilmink (2016), o atraso ou falha na cicatrização é multifatorial, e está possivelmente relacionado à quebra do complexo de equilíbrio dos fatores de crescimento e mediadores inflamatórios. E ainda, segundo Lepault et al. (2005) o retardo na migração de células epiteliais na presença de TGE influi, diretamente, no retrocesso na reepitelização das feridas dos membros; e, sabendo que a reepitelização, bem como a contração são fundamentais para a reparação tecidual, essa acaba por ocorrer de forma deficiente nos membros, tendo em vista que a migração epitelial é reduzida nessa localização anatômica (WILMINK et al., 1999).

Quanto as avaliações termográficas, foi possível observar que se apresentaram com temperatura maior as feridas cutâneas feitas na região da garupa em comparação as feridas cutâneas na região metatársica, o que indica maior fluxo sanguíneo naquela região. A neovascularização é fator crucial para o restabelecimento da organização dos vasos sanguíneos e para o suporte à reparação tecidual. O exame através do Doppler Flow Meter, possibilita a identificação de um dos fatores importantes que é o menor fluxo sanguíneo em feridas de membros, e por conseguinte a identificação de menores concentrações de glicose e maiores concentrações de lactato, que são indicadores de diminuição da perfusão (SØRENSEN et al., 2014). Em análises de estudo comparativos, foi possível a identificação de menores saturações de oxigênio em feridas de membros comparando às feridas do restante do corpo, além de menor temperatura da ferida cutânea em feridas de membros com TGE em comparação com feridas do corpo (CELESTE et al., 2011). Isso posto, justifica-se a cicatrização mais ordenada e eficiente encontrada nas feridas cutâneas da região da garupa dos equinos avaliado, ao se comparar àquelas da região metatársica.

A formação de TGE pode estar relacionada a aplicação de bandagens no tratamento de feridas em regiões distais dos membros, isso ocorre pela criação de baixa tensão de oxigênio ambiental (BERRY; SULLINS, 2003; DART et al., 2009), que estimula a neovascularização e crescimento de tecido de granulação (KNIGHTON; SILVER; HUNT, 1981). O desenvolvimento de TGE junto à hiperplasia de células endoteliais pode ser fator decisivo para a oclusão da microvascularização (KISCHER, 1992) e a hipóxia resultante desse processo poderia estimular a produção excessiva de

colágeno por fibroblastos e miofibroblastos (KISCHER; SHETLAR, 1979). Com esse processo, há redução do apoptose dos fibroblastos (ZHANG; PHAN, 1999) e aumento da fibroplasia (LEPAULT et al., 2005). Isso posto, é possível inferir que, a melhoria da circulação sanguínea no local da ferida pode auxiliar nas condições de cicatrização. Com esse objetivo, o presente estudo baseou-se utilização de nitroglicerina topicamente em algumas feridas e o resultado foi que aquelas que receberam doses de 1mg/ml localizadas na pele da região do metatarso desenvolveram menor quantidade de vasos sanguíneos. A nitroglicerina é um vasodilatador extremamente eficiente, atuando por intermédio da ação do óxido nítrico; nesse processo, ele relaxa a musculatura vascular induzida pela acetilcolina, mantendo a perfusão sanguínea vital para os tecidos (FURCHGOTT, 1999). Assim sendo, em feridas tratadas com nitroglicerina a perfusão sanguínea tende a aumentar, de acordo com estudos de aplicação tópica da mesma em ratos (HENDEL; LILIEN; BUNCKE, 1983; ROHRICH; CHERRY; SPIRA, 1984) e suínos (ROHRICH; CHERRY; SPIRA, 1984), a maior perfusão infere diretamente na quantidade de vasos sanguíneos, e no caso do uso de nitroglicerina a angiogênese diminui. Reitera-se que a elevação do aporte sanguíneo melhora as condições de reparação tecidual uma vez que as células recebem oxigenação e nutrição mais adequadas.

O inadequado tratamento de feridas é causa de uma recuperação custosa e prolongada, podendo levar à morte ou necessidade de eutanásia em alguns casos de pacientes equinos (SPARKS et al., 2021). Com o objetivo de encontrar métodos para inibir ou tratar o TGE, diversos tratamentos foram investigados, mas nenhum se mostrou eficaz em sua totalidade (BERRY; SULLINS, 2003; DUCHARME-DESJARLAIS et al., 2005; DART et al., 2009; MONTEIRO; LEPAGE; THEORET, 2009). Nesse contexto, o emprego tópico de *Croton lechleri*, nesse trabalho se mostrou benéfico durante o processo de cicatrização, isso porque em feridas na garupa tratadas com a planta houve aumento da concentração de colágeno e redução da angiogênese, ambas características da fibroplasia excessiva. Mas não apenas na garupa, como também nos membros, a planta produziu efeitos; e as feridas da região do metatarso tratadas com *Croton lechleri* também tiveram maior concentração de colágeno e menor angiogênese e, ainda, apresentaram uma resposta inflamatória menor. Essa planta possui em sua composição a Taspina, um alcaloide bioativo (AMARAL; BARNES, 1997), isolado da casca e látex da planta (CAI; CHEN; PHILLIPSON, 1993), esse estimula a migração de fibroblastos nas feridas (PIETERS et al., 1993; PORRAS-REYES et al., 1993), influenciando diretamente em uma maior produção de colágeno na ferida, o que pode acelerar a contração dela caso seja de maneira ordenada em um processo cicatricial sem inflamação prolongada. Em um estudo utilizando um modelo animal de poliartrite, a eficácia anti-inflamatória da taspina foi comparada à da indometacina, e observou-se que a atividade da taspina é três a quatro vezes maior que a da fenilbutazona. Isso demonstrou que o uso do alcaloide reduz significativamente o edema (PERSINOS PERDUE et al., 1979).

A contaminação de feridas é fator determinante e pode estar diretamente relacionada com o processo de formação de TGE nos equinos, principalmente em seus membros que sofrem constante contaminação (THEORET; WILMINK, 2013), determinando maior carga bacteriana, e conseqüentemente processo inflamatório mais elevado. Tendo em vista que a cicatrização das feridas é um processo complexo com fases sobrepostas de coagulação, inflamação, proliferação, contração e remodelamento; quaisquer alterações e prolongamentos nas fases, principalmente da fase inflamatória retarda a cicatrização e estimula uma proliferação desordenada de tecido de granulação por meio da ação de diversos mediadores inflamatórios (LEPAULT et al., 2005). O CL possui propriedades antibacterianas (MILLER et al., 2000), e indo ao encontro do descrito na literatura, as feridas tratadas, no presente estudo, com formulações a base da seiva

dessa planta não apresentaram desenvolvimento de *Staphylococcus aureus*, indicando haver, de fato, auxílio na reparação tecidual. Esse gênero pode ser, frequentemente, encontrado pele de equinos e estão relacionados a processos de infecções cutâneas (SANTOS et al., 2008).

As lesões foram induzidas por meio de cirurgia em um ambiente de experimentação, o que significa que podem não ser totalmente representativas das feridas encontradas na prática clínica, especialmente no que diz respeito à extensão das lesões nos tecidos. Porém, estudos semelhantes são usados frequentemente na avaliação de protocolos terapêuticos de feridas em equinos (STEEL et al., 1999; GOODRICH et al., 2000; DART et al., 2002; BERRY; SULLINS, 2003; DUCHARME-DESJARLAIS et al., 2005; DART et al., 2009; OLIVEIRA Jr. et al., 2012; KELLEHER et al., 2015; EDWARDS-MILEWSKI et al., 2016; HARMON et al., 2017), e o presente evidencia um potencial terapêutico do *Croton lechleri* e da nitroglicerina como substâncias auxiliares na promoção da cicatrização de tecidos cutâneos em cavalos.

Considerações finais

Através desse trabalho, foi possível concluir que nas feridas tratadas com *C. lechleri* na garupa houve redução da angiogênese e aumento da quantidade de colágeno, no caso das feridas localizadas na região metatársica de membros pélvicos, observou-se que, com o passar do tempo, houve redução do processo inflamatório e número de vasos, e elevação do colágeno; em se tratando de feridas manejadas com nitroglicerina em doses altas, houve desenvolvimento de quantidades menores de vasos sanguíneos com o passar do tempo.

Referências

- AMARAL, A. C. F.; BARNES, R. A. Alkaloids of *Croton celtidifolius*. *Planta Médica. Botanical Journal of the Linnean Society*, v. 141, p. 399–436, 1997.
- AUER, J. A.; STICK, J. A.; KUMMERLE, J. M.; PRANGE, T. *Equine surgery*. 5.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2019. 1882p.
- BANKS, W. J. *Histologia veterinária aplicada*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1992. 629p.
- AZEVEDO, K. A. A.; LIMA, Á.; LEITE, A.; MELO, T.; COSTA, J.; PEREIRA, M. A.; CAMPOS, C. A.; LIMA, A. *Guia para a extração de sangue de grado (Croton lechleri Müll. Arg.): recomendações técnicas para a extração de látex de sangue de grado (sangue de dragão)*. Rio Branco- AC: USAID/IPAM, 28 p., 2008.
- BATISTA, J. S.; OLINDA, R. G.; MEDEIROS, V. B.; RODRIGUES, C. M. F.; OLIVEIRA, A. F.; PAIVA, E. S.; FREITAS, C. I. A.; MEDEIROS, A. C. *Atividade antibacteriana e cicatrizante do óleo de buriti *Mauritia flexuosa* L.* *Ciência Rural*, v. 42, n. 1, p. 136-141, 2012.
- BERRY, D. B.; SULLINS, K. E. *Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses.* *American Journal Veterinary Research*, v. 64, n. 1, p. 88–92, 2003.
- CAI, Y.; CHEN, Z. P.; PHILLIPSON, J. D. *Diterpenes from *C.lechleri*.* *Phytochemistry*, v. 34, n. 1, p. 755-760, 1993.

CELESTE, C. J.; DESCHESENE, K.; RILEY, C. B.; THEORET, C. L. Skin temperature during cutaneous wound healing in an equine model of cutaneous fibroproliferative disorder: kinetics and anatomic-site differences. *Veterinary Surgery*, v. 42, n. 2, p. 147-153, 2013.

CESCA, T. G.; FAQUETI, L. G.; ROCHA, L. W.; MEIRA, N. A.; MEYRE-SILVA, C.; SOUZA, M. M.; QUINTÃO, N. L. M.; SILVA, R. M. L.; CECHINEL FILHO, V.; BRESOLIN, T. M. B. Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract Semisolid Herbal. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 143, p. 355–362, 2012.

COCHRANE, C. A. Models in vivo of wound healing in the horse and the role of growth factors. *Veterinary Dermatology*, v. 8, n. 4, p. 259-272, 1997.

EADES, S. C.; STOKES, A. M.; MOORE, R. M. Effects of an endothelin receptor antagonist and nitroglycerin on digital vascular function in horses during the prodromal stages of carbohydrate overload-induced laminitis. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 7, p. 1204-1211, 2006.

FORERO, L. E.; CHÁVEZ, J.; BERNAL, H. Agrotecnología para el cultivo de sangre grado. *Fundamentos de agrotecnología del cultivo de plantas medicinales iberoamericanas. Convênio Andrés Bello/Ciencia y Tecnología para el Desarrollo*, Bogotá. p. 157-190, 2000.

FURCHGOTT, R. F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Bioscience Reports*, v. 19, n. 4, p. 235–251, 1999.

GOVAERTS, R.; FRODIN, D. G.; SMITH, A. R. World Checklist and bibliography of Euphorbiaceae (with Pandaceae). *The Royal Botanic Gardens, Kew*, p. 1-4, 2000.

HENDEL, P. M.; LILIEN, D. L.; BUNCKE, H. J. A study of the pharmacologic of blood flow to acute skin flaps using xênon washout. Part I. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 71, n. 3, p.387-398, 1983.

JONES, K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) - a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections and wounds: traditional uses to clinical research. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 9, n. 6, p.877-896, 2003.

KNOTTENBELT, D. C. Equine wound management: are there significant differences in healing at different sites on the body? *Veterinary Dermatology*, v. 8, p. 273-290, 1997.

LOWENSTEIN, C. J.; DINERMAN, J. L.; SNYDER, S. H. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, v. 120, n. 3, p. 227–237, 1994.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR, V. F Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, v.25, p.429-438, 2002.

MARTINS, P. S.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; SEQUEIRA, J. L.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. *Archives of Veterinary Science*, v. 8, n. 2, p. 1-7, 2003.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 27, p. 2002–2012, 1993.

MORI, R.; KONDO, T.; NISHIIE, T.; OHSHIMA, T.; ASANO, M. Impairment of skin wound healing in α -1,4-galactosyltransferase-deficient mice with reduced leukocyte recruitment. *The American Journal of Pathology*, v. 164, n. 4, p. 1303-1314, 2004.

NICHTER, L. S.; SOBIESKI, M. W.; EDGERTON, M. T.; Efficacy of topical nitroglycerin for random-pattern skin-flap salvage. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 75, n. 6, p. 847-852, 1985.

OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu*, v. 12, n. 3, p. 282-301, 2010.

OLIVEIRA, L. A. T.; SOUZA, V. R. C.; ENDRINGER, D. C.; HENDRICKSON, D. A.; COELHO, C. S. Effects of Topical Application of Sunflower-Seed Oil on Experimentally Induced Wounds in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 32, p. 139-145, 2012.

PALMER, R. M. The discovery of nitric oxide in the vessel wall. *The Archives of Surgery*, v. 128, p. 396–401, 1993.

PIETERS, L.; DE BRUYNE, T; CLAEYS, M.; VLIETINCK, A.; CALOMME, M.; VANDEN BERGHE, D. Isolation of dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (*Croton* sp) as an inhibitor of cell proliferation. *Journal Natural Products*, v. 56, n. 6, p. 889-906, 1993.

POLLITOS, P. A. Z.; TOMAZELLO FILHO, M. Espécies lenhosas do gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae) No Estado do Acre. *Revista Brasileira de Biociências*, v. 5, supl.2, p.177-179, 2007.

QUINTÃO, N. L. M.; ROCHA, L. W.; SILVA, G. F.; REICHERT, S.; CLAUDINO, V. D.; SILVA, R. M. L.; MALHEIROS, A.; SOUZA, M. M.; CECHINEL-FILHO, V.; BRESOLIN, T. M. B.; MACHADO, M. S.; WAGNER, T. M.; MEYRE-SILVA, C. Contribution of α,β -Amyrenone to the Anti-Inflammatory and Anti hypersensitivity Effects of *Aleurites moluccana* (L.) Willd, *BioMed Research International*, v. 2014, p. 01-11, 2014.

ROHRICH, R. J.; CHERRY, G. W.; SPIRA, M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin Ointment. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 73, n.6, p. 943-948, 1984.

SCHNEIDER, D. A.; PARKS, A. H.; EADES, S. C.; TACKETT, R. L. Palmar digital vessel relaxation in healthy horses and in horses given carbohydrate. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, p. 233–239, 1999.

SILVA, P. R.; GUIMARÃES, I. C. B.; GUIMARÃES, A. C. Farmacologia da angina do peito. In: SILVA, P. *Farmacologia*, 6 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 672-684, 2002.

SOUZA, D. W.; MACHADO, T. S. L.; ZOPPA, A. L. V.; CRUZ, R. S. F.; GARAGUE, A. P.; SILVA, L. C. L. C. Ensaio da aplicação de creme à base de *Triticum vulgare* na

cicatrização de feridas cutâneas induzidas em equinos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 8, n. 3, p. 9-13, 2006.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. *Manual de Anestesia em Equinos*. 2 ed. Arapoti: MedVet, 2009, 221p.

THEORET, C. L.; OLUTOYE, O. O.; PARNELL, L. K.; HICKS, J. Equine exuberant granulation tissue and human keloids: a comparative histopathologic study. *Veterinary Surgery*, v. 42, n. 7, p. 783-789, 2013

THEORET, C. L.; WILMINK, J. M. Aberrant wound healing in the horse: naturally occurring conditions reminiscent of those observed in man. *Wound Repair Regeneration* v. 21, n. 3, p. 365-371, 2013.

VALLE, J. S.; FONSECA, B. K. D.; NAKAMURA, S. S.; LINDE, G. A.; MATTANA, R. S.; MING, L. C.; COLAUTO, N. B. Diversidade genética de populações naturais de pariparoba [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.] por RAPD. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 15, n. 1, p. 47-53, 2013.

WHITE, G. W. Maltodextran, NF powder: A new concept in equine wound healing. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.15, p.296-298, 1995.

WILMINK, J. M.; VAN WEEREN, P. R.; STOLK, P. W.; VAN MIL, F. N.; BARNEVELD, A. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: histological aspects. *Equine Veterinary Journal*, v. 31, n. 1, p. 61-67, 1999.

WEBSTER, G. L. A provisional synopsis of the section of the genus *Croton* (Euphorbiaceae). *Annals of Missouri Botanical Garden*, v. 81, n. 1, p. 3-32, 1993.

WISE, L. M.; BODAAN, C. J.; STUART, G. S.; RELA, N. C.; LATEEF, Z.; MERCER, A. A.; RILEY, C. B.; THEORET, C. L. Treatment of limb wounds of horses with orf virus IL-10 and VEGF-E accelerates resolution of exuberant granulation tissue, but does not prevent its development. *Plos One*, v. 13, n. 5, p. 1-20, 2018.

4 AUTOAVALIAÇÃO

Minha jornada na Medicina Veterinária tem sido uma experiência incrível e cheia de reviravoltas. Inicialmente, dediquei meu tempo ao estudo e trabalho na área de equinos, apaixonada pela conexão única que esses animais têm com os seres humanos. No entanto, ao longo do tempo, minha paixão e interesses mudaram, e me encontrei atraída por um campo completamente diferente: a inspeção de produtos de origem animal.

Essa transição foi significativa para mim, pois me fez perceber a importância vital da inspeção de produtos de origem animal na segurança alimentar e na prevenção de doenças transmitidas por alimentos. Como estudante de veterinária atuante nessa área, percebi que tenho a responsabilidade de garantir que os produtos de origem animal que chegam aos consumidores sejam seguros, de alta qualidade e estejam em conformidade com os regulamentos de segurança alimentar.

A inspeção de produtos de origem animal abrange uma ampla gama de responsabilidades, desde a avaliação minuciosa de carne, leite e ovos até a supervisão de instalações de processamento e a aplicação de regulamentações rigorosas. Os veterinários nesse campo desempenham um papel fundamental na identificação e prevenção de doenças zoonóticas, bem como na promoção do bem-estar animal em todas as etapas da produção.

Minha paixão por essa área reflete meu compromisso com a saúde pública, a segurança alimentar e o bem-estar dos animais. Essa mudança de foco me levou a uma compreensão mais profunda da relevância da inspeção de produtos de origem animal e como posso contribuir para a sociedade ao desempenhar esse papel.

Minha jornada na Medicina Veterinária me mostrou a incrível versatilidade dessa profissão e como é possível abraçar novas paixões e desafios. Estou entusiasmada com a perspectiva de uma carreira na inspeção de produtos de origem animal, sabendo que minhas habilidades e dedicação contribuirão para garantir a qualidade e a segurança dos alimentos que chegam às mesas da população.

5 CONCLUSÃO

Infere-se, portanto, que é fundamental que estabelecimentos onde se produzam Produtos de Origem Animal (POA) sigam a legislação vigente, quanto a suas instalações e boas práticas de fabricação e higiene. Essas adaptações importam em grande impacto na saúde daqueles que consomem esses produtos e em sua confiança ao consumi-los.

Seguir as regras e leis é essencial para garantir que os produtos de origem animal que chegam até os consumidores atendam a padrões rigorosos de qualidade, garantindo a inocuidade alimentar.

Nesse cenário, o papel do Serviço de Inspeção é muito importante. Eles têm a tarefa crucial de guiar os produtores, explicando de forma simples e clara o que precisa ser feito para seguir as regras, por que é importante fazer essas mudanças e como fazer tudo isso acontecer. É fundamental que a comunicação entre o Serviço de Inspeção e os produtores seja boa para que todos entendam bem o que precisa ser feito.

Quando o serviço de inspeção e os produtores se entendem e cooperam, os beneficiados são os consumidores, pois recebem em suas mesas alimentos seguros e de boa qualidade. À medida que os locais onde se produzem POA se adaptam às legislações, eles não só estão fazendo o que é exigido por lei, mas também estão ajudando a construir um setor de alimentos mais forte, confiável e preparado para o futuro.