

DIEGO LUCAS COUTO PAES BARRETO DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA, MORFOMÉTRICA,
HISTOPATOLÓGICA E TERMOGRÁFICA DE RETALHOS
CUTÂNEOS TRATADOS COM POMADA FITOTERÁPICA DE
Anthurium affine SCHOTT EM RATOS**

RECIFE

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

DIEGO LUCAS COUTO PAES BARRETO DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA, MORFOMÉTRICA,
HISTOPATOLÓGICA E TERMOGRÁFICA DE RETALHOS
CUTÂNEOS TRATADOS COM POMADA FITOTERÁPICA DE
Anthurium affine SCHOTT EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador:
Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto

Co-orientadoras:
Profa. Dra. Lígia Reis de Moura Estevão
Profa. Dra. Daniela Maria Bastos de Souza

RECIFE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C331a Carvalho, Diêgo Lucas Couto Paes Barreto de
Avaliação morfológica, morfométrica, histopatológica e termográfica de retalhos cutâneos tratados com pomada fitoterápica de Anthurium affine Schott em ratos / Diêgo Lucas Couto Paes Barreto de Carvalho. - 2022.
91 f. : il.
- Orientador: Joaquim Evencio Neto.
Coorientadora: Lígia Reis de Moura Estevão.
Inclui referências.
- Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Recife, 2022.
1. Pele - Feridas - Cicatrização. 2. Fitoterapia. 3. Anthurium affine Schott. 4. Extrato hidroalcoólico. 5. Termografia infravermelha. I. Neto, Joaquim Evencio, orient. II. Estevão, Lígia Reis de Moura, coorient. III. Título

CDD 636.089

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA, MORFOMÉTRICA,
HISTOPATOLÓGICA E TERMOGRÁFICA DE RETALHOS
CUTÂNEOS TRATADOS COM POMADA FITOTERÁPICA DE
Anthurium affine SCHOTT EM RATOS**

Dissertação de Mestrado elaborada por:

DIEGO LUCAS COUTO PAES BARRETO DE CARVALHO

Aprovada em/...../.....

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto – Presidente
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

Profa. Dra. Daniela Maria Bastos de Souza
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

Dra. Lígia Reis de Moura Estevão
PNPD/Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal da UFRPE

Prof. Dr. José de Castro Souza Neto
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

Dedico esta Dissertação a todas as pessoas que viram em mim um potencial não auto reconhecido e em especial a Professora Daniela Bastos, que sempre esteve ao meu lado, dando amor e incentivo para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Aldair Couto Paes Barreto, por ter me dado a vida, amor e ter lutado sozinha todas as batalhas impostas pela vida para me proteger.

A minha avó, Maria Socorro Teles Couto, por sempre ter acreditado em mim, pelas orações e e contentamento a cada passo dado.

A minha família de coração, Ewerton Henrique e Lorena D'Andrade que sempre estiveram ao meu lado e me apoiaram.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto, pela oportunidade, por toda confiança, paciência, atenção, dedicação e cumplicidade.

As minhas co-orientadoras, Prof^ª. Dr^ª. Daniela Maria Bastos de Souza e Prof^ª. Dr^ª. Lígia Reis de Moura Estevão, que acreditaram na minha capacidade, que me apoiaram, me orientaram e me entenderam em todos os momentos difíceis.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da UFRPE e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela oportunidade e apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. José de Castro Souza Neto Júnior, Prof. Dr. Francisco de Assis Leite Souza e a Dr^ª. Maria Édna Gomes de Barros pelos ricos ensinamentos e orientações.

A Dr^ª. Mariana Gomes do Rêgo, por todo o suporte, atenção, ajuda, apoio e carinho.

Ao Prof. Dr. Hélio Cordeiro Manso Filho e a Associação Brasileira de Vaquejada (ABVAQ) pela ajuda e confiança.

Ao Prof. Dr. José Ferreira da Silva Neto que me incentivou, apoiou e torceu em cada conquista.

A Médica Veterinária, Mestra e Doutoranda da UFRPE, Carolina Jones Ferreira Lima Silva, pela colaboração, pelo tempo disposto e amizade.

A Mestra e Doutoranda da UFRPE em Biociência Animal, Érica Bruna de Andrade Soares por atenção e apoio.

RESUMO

O objetivo do trabalho foi avaliar por termografia infravermelha, morfometria e morfologia macro e microscópica, a atividade cicatrizante da pomada composta de extrato hidroalcoólico de *Anthurium affine* Schott em retalhos cutâneos randômicos dorsais de base cranial em ratos Wistar (n=18), machos, com 90 dias de idade e divididos aleatoriamente em três grupos: Grupo Controle Absoluto (GCA) – animais sem tratamento (n=06); Grupo Controle (GC) - animais tratados com a base da pomada (n=6); Grupo Tratado (GT) – animais tratados com a pomada de *A. affine* Schott (n=6). Cada animal foi submetido a confecção dos retalhos cutâneos de 8 cm de comprimento por 2 centímetros de largura. Os GC e GT receberam tratamento a cada 24 horas durante 7 dias. Todos os grupos foram avaliados com termografia pós tricotomia, pós cirurgia e a cada 24 horas até o oitavo dia, quando foram eutanasiados. No último dia do experimento, as feridas foram mensuradas com paquímetro digital para avaliar a área de necrose. Os cortes histológicos das porções cervicotorácica, toracolombar e lombosacral dos retalhos foram corados com Hematoxilina-Eosina e Tricrômico de Gômori para análises morfométricas e morfológicas pela quantificação de vasos sanguíneos e determinação da estruturação do colágeno. Os dados obtidos foram submetidos ao teste ANOVA complementado pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). A termografia infravermelha demonstrou ser um método promissor para a avaliação das áreas de necrose de retalhos cutâneos. O tratamento com pomada contendo extrato hidroalcoólico de *A. affine* Schott não favoreceu o processo cicatricial dos retalhos cutâneos dorsais. No entanto, salientamos que são necessários mais estudos com concentrações diferentes do extrato.

Palavras-chave: ferida, antúrio selvagem, fitoterápico, radiação infravermelha.

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate, by infrared thermography, morphometry and macro and microscopic morphology, the healing activity of the ointment composed of hydroalcoholic extract of *Anthurium affine* Schott in dorsal cranial-based random cutaneous flaps in male Wistar rats (n=18), with 90 days of age and randomly divided into three groups: Absolute Control Group (CAG) – animals without treatment (n=06); Control Group (GC) - animals treated with the ointment base (n=6); Treated Group (TG) – animals treated with *A. affine* Schott ointment (n=6). Each animal was submitted to the making of 8 cm long by 2 cm wide skin flaps. The GC and GT received treatment every 24 hours for 7 days. All groups were evaluated with thermography after shaving, after surgery and every 24 hours until the eighth day, when they were euthanized. On the last day of the experiment, the wounds were measured with a digital caliper to assess the area of necrosis. Histological sections of the cervicothoracic, thoracolumbar and lumbosacral portions of the flaps were stained with Hematoxylin-Eosin and Trichrome of Gômori for morphometric and morphological analysis by quantifying blood vessels and determining collagen structuring. The data obtained were submitted to the ANOVA test complemented by the Tukey test ($p < 0.05$). Infrared thermography proved to be a promising method for the evaluation of areas of skin flap necrosis. Treatment with ointment containing hydroalcoholic extract of *A. affine* Schott did not favor the healing process of the dorsal skin flaps. However, we emphasize that further studies are needed with different concentrations of the extract.

Keywords: wound, wild anthurium, herbal medicine, infrared radiation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Partes aéreas da espécie <i>Anthurium affine</i> Schott (Luna, 2017)...	43
Figura 2 -	Folhas da espécie <i>Anthurium affine</i> Schott coletadas e higienizadas. Fonte: arquivo pessoal.....	43
Figura 3 -	Extrato hidroalcoólico das folhas da espécie <i>Anthurium affine</i> Schott durante o processo de filtragem. Fonte: arquivo pessoal..	44
Figura 4 -	Separação da quantidade (2 gramas) de pomada com extrato de <i>Anthurium affine</i> Schott a ser utilizada rato/dia no GT. Fonte: arquivo pessoal.....	45
Figura 5 -	Separação da quantidade (2 gramas) de pomada com extrato de <i>Anthurium affine</i> Schott a ser utilizada rato/dia no GT. Fonte: arquivo pessoal.....	45
Figura 6 -	Tricotomia da região dorsal dos ratos para confecção dos retalhos (A). Confecção do retalho (B). Síntese do retalho (C). Verificação do modelo de retalhos (D) Fonte: arquivo pessoal...	46
Figura 7 -	Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle Absoluto (GC) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).....	52
Figura 8 -	Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle (GC) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).....	52
Figura 9 -	Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Tratado (GT) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).....	52
Figura 10 -	Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle (GT) no oitavo dia pós-operatório sendo medido com auxílio de paquímetro digital na lateral direita do retalho. Medição da área de necrose e de transição.....	53
Figura 11 -	Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GCA, mostrando menor vitalidade do tecido (A). Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GC, mostrando maior vitalidade do tecido (B). Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GT, mostrando maior vitalidade do tecido e vasos em destaque (C).....	54
Figura 12 -	Gráfico demonstrativo das médias das áreas de necrose dos grupos. O teste de Tukey com significância de 5% demonstrou não haver diferenças significativas entre as médias.....	55
Figura 13 -	Gráfico demonstrativo das médias de vasos sanguíneos das regiões cervicotorácica, toracolombar e lombosacral dos GCA, GC e GT.....	56
Figura 14 -	Fotomicrografia da área cervicotorácica dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença de área com grande densidade de fibras colágenas (seta amarela), glândulas sebáceas (seta vermelha) e folículos	

	pilosos (seta preta curta), nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.....	57
Figura 15 -	Fotomicrografia da área toracolombar dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença de fibras colágenas (seta amarela), infiltrado leucocitário (IF), glândulas sebáceas (seta vermelha), folículos pilosos (seta preta curta) e nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.	58
Figura 16 -	Fotomicrografia da área lombosacral dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença de desestruturação e menor densidade de fibras colágenas (seta amarela), área de necrose (N), infiltrado leucocitário (IF) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.	59
Figura 17 -	Fotomicrografia da área cervicotorácica dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta longa) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.....	60
Figura 18 -	Fotomicrografia da área toracolombar dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta longa) e infiltrado leucocitário (IF) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.....	61
Figura 19 -	Fotomicrografia da área lombosacral dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta longa), glândulas sebáceas (seta vermelha), área de necrose (N) e infiltrado leucocitário (IF) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.....	62
Figura 20 -	Gráfico demonstrativo das médias de infiltrado leucocitário das regiões cervicotorácica, toracolombar e lombosacral dos GCA, GC e GT.....	63
Figura 21 -	Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar logo após a tricotomia (D0-A) para confecção do retalho cutâneo. Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).....	67
Figura 22 -	Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar logo após a confecção do retalho cutâneo (D0-B). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).....	67
Figura 23 -	Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar no 4º dia após a confecção do retalho cutâneo (D4). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).....	67
Figura 24	Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar no oitavo dia após a confecção do retalho cutâneo (D8). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).....	67
Figura 25	Gráfico demonstrativo das médias das variações térmicas nos tempos D0-A, D0-B, D-4 e D-8 dos GCA, GC e GT.....	68
Figura 26	Termogramas usando a opção Lava do programa FLIR® tools com áreas mais quentes em tonalidade amarela e laranja e com menor temperatura em tons roxos e azulados. Observa-se a queda da temperatura em toda a área do retalho e principalmente na porção lombosacral (D1) (A). A retomada da temperatura é vista dos momentos D2 e D3 (B e C). A temperatura da área toracolombar e lombosacral do retalho volta a cair no momento D5 (D) e continua em queda nos tempos seguintes D6 e D8 (E e F), destacando cada vez mais a parte lombosacral do retalho.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros de quantificação de infiltrado leucocitária e edema dos ratos nos grupos estudados.....	50
Tabela 2 -	Médias das áreas necróticas dos grupos com desvio padrão e comparação das médias.....	54
Tabela 3 -	Médias de vasos sanguíneos dos retalhos cutâneos dorsais dos ratos nos grupos estudados.....	56
Tabela 4 -	Médias de infiltrado leucocitário dos retalhos cutâneos dorsais dos ratos nos grupos estudados.....	63
Tabela 5 -	Comparação das médias das variações térmicas registradas nos grupos estudados em diferentes tempos.....	67

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ANOVA	Análise de Variância
BHT	2,6-diterc-butil-p-creso
CEUA	Comitê de Experimentação e Ética Animal
C	Graus Celsius
cm	Centímetros
cm ²	Centímetros quadrados
CONCEA	Conselho Nacional de Experimentação Animal
CTGF	Fator de crescimento de tecido conjuntivo
COX-2	Ciclo-oxigenase dois
d.C.	Depois de Cristo
DIC	Delineamento inteiramente casualizado
DMFA	Departamento de Morfología e Fisiologia Animal
DMSO	Dimetilsulfóxido
EGB	Extrato de Ginkgo Biloba
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FAP	Fator de ativação plaquetária
GCA	Grupo controle absoluto
GC	Grupo controle
GT	Grupo tratado
HE	Hematoxilina eosina
IFAV	Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina - 1
IL-1	Interleucina - 1
IL-6	Interleucina - 6
IL-10	Interleucina - 10
Kg	Quilograma
m ²	Metros quadrados
mg	Miligrama
ML	Mililitro
MMP	Metaloproteinases de matriz

MPC-1	Proteína quimiotática de monocitos - 1
MCP-2	Proteína quimiotática de monocitos -2
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
p. ex.	Por exemplo
qsp	Quanto suficiente para
SNA	Sistema nervoso autônomo
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
TIMP	Inibidores de metaloproteinases de matriz
TIV	Termografia infravermelha
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco
D0-A	Dia 0 pós-tricotomia
D0-B	Dia 0 pós-cirurgia
D1	Vinte quatro horas pós-cirurgia
D2	Quarenta e oito horas pós-cirurgia
D3	Setenta e duas horas pós-cirurgia
D4	Quatro dias pós-cirurgia
D5	Cinco dias pós-cirurgia
D6	Seis dias pós-cirurgia
D7	Sete dias pós-cirurgia
D8	Oitavo dia pós-cirurgia e realização da eutanásia
%	Porcentagem
μm	Micrômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. A pele	17
2.2. Feridas e processo cicatricial	19
2.2.1. Fase inflamatória ou exsudativa	20
2.2.2. Fase proliferativa	21
2.2.3. Fase de maturação ou remodelamento	22
2.3. Retalhos cutâneos	23
2.4. Isquemia, Reperusão e Necrose	25
2.5. Plantas medicinais e fitoterápicos	28
2.6. Óleos Essenciais	29
2.7. Extrato Hidroalcoólico	30
2.8. <i>Anthurium affine</i> Schott	31
2.9. Princípios da manipulação de pomadas	34
2.10. História da temperatura e termografia	35
2.11. Termografia infravermelha	36
2.11.1. Termogramas	39
2.11.2. Considerações do exame termográfico	40
3. OBJETIVOS	41
3.1. Objetivos Gerais	41
3.2. Objetivos Específicos	41
4. MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1. Animais e Local	42
4.2. Grupos Experimentais	42
4.3. Material Botânico	43
4.4. Obtenção de Extrato Hidroalcoólico	43
4.5. Preparo das Pomadas	44
4.6. Procedimento Cirúrgico	46
4.7. Cuidados Pós-operatórios dos Retalhos Cutâneos	47
4.8. Avaliação Clínica dos Animais e das Feridas	47
4.9. Análise Termográfica	47

4.10 Coleta e Avaliações Histológicas (Morfológica/Morfométrica)	48
4.10.1. Análise macroscópica	49
4.10.2. Análise microscópica	49
4.11. Delineamento e Análise Estatística	50
4.12. Aprovação da Comissão de Ética	51
5. RESULTADOS	51
5.1. Análise Macroscópica da Viabilidade dos Retalhos Cutâneos	53
5.2. Avaliação Histológica dos Fragmentos dos Retalhos Cutâneos	55
5.2.1. Morfometria do número de vasos	55
5.2.2. Morfologia das fibras colágenas	56
5.2.3. Avaliação do infiltrado leucocitário	59
5.3. Análise dos Termogramas	64
5.3.1. Avaliação quantitativa	64
5.3.2. Avaliação qualitativa	67
6. DISCUSSÃO	69
7. CONCLUSÃO	74
8. REFERÊNCIAS	75

1. INTRODUÇÃO

A pele, maior órgão dos vertebrados, é indispensável para a sobrevivência e fundamental para o perfeito funcionamento fisiológico do organismo. Esse órgão é responsável por múltiplas funções: termorregulação, proteção contra atritos, traumas químicos, biológicos, térmicos e radiação ultravioleta, além de ser uma estrutura sensorial (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

A quebra da integridade da pele, gerada por lesões ou alterações de ordem celular visível sobre a superfície cutânea, é caracterizada como ferida (CHAVES et al., 2016). Qualquer ferida, seja acidental ou intencionalmente provocada por procedimento cirúrgico, aciona eventos como: inflamação, epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e síntese de colágeno. Todos os eventos acionados interferem na temperatura superficial cutânea, pois alteram a vascularização, o suprimento sanguíneo e o metabolismo tecidual (RODRIGUES, 2017).

O reparo de lesões do sistema tegumentar com perda de substâncias após traumatismo, ressecção tumoral, infecção ou isquemia tecidual envolve o uso de retalhos cutâneos (ALMEIDA et al., 2004). Na medicina veterinária, as cirurgias plásticas e reconstrutivas lidam com o reparo dos defeitos e malformações de natureza congênita ou adquirida onde os retalhos cutâneos exercem papel fundamental nesta área (MOTA et al., 2012). A vitalidade dos retalhos de pele e a incorporação dos retalhos cutâneos são fundamentais para o sucesso terapêutico de técnicas reconstrutoras. A evolução positiva depende do suporte vascular do leito receptor, do pedículo vascular dominante do retalho e de alterações locais tais como: resposta inflamatória e/ou processo de cicatrização e as sistêmicas, ou seja, resposta metabólica ao trauma (PAVLETIC, 1998).

A utilização do retalho cutâneo associado a recursos farmacológicos potencializa o sucesso desta técnica. O uso de substâncias que estimulam a angiogênese é comumente empregado. Dentre os recursos farmacológicos podemos citar estudos que utilizaram drogas vasodilatadoras, vasoativas, bloqueadoras de canais de cálcio e antioxidantes (BIONDO-SIMÕES et al., 2000; ALMEIDA et al., 2004; ESTEVES-JUNIOR et al., 2005). Substâncias como buflomedil, eritropoetina humana, nicotina, hialuronidase, hidralasina, pentoxifilina L-arginina e o dimetil sulfóxido, foram estudadas (ALMEIDA et al., 2004; GUIMARÃES et al., 2013). Os fitoterápicos têm sido muito estudados em processo cicatriciais e trazem uma alternativa não alopática aos tratamentos de feridas cutâneas, demonstrando ação anti-

inflamatória e angiogênica (ESTEVÃO et al., 2009, 2013a, 2013b, 2013c, 2015, 2017; NETO JUNIOR, 2016; NETO JÚNIOR et al., 2019).

Popularmente os insumos da *Anthurium affine* Schott (Antúrio selvagem ou “milho de urubu”) são aplicados no tratamento do diabetes, micoses, psoríase, doença sistêmica inflamatória crônica e doenças cardiovasculares em seres humanos (NOMURA et al., 2012). Segundo alguns estudos, o extrato de folhas do *A. affine* Schott pode apresentar grande quantidade de flavonoides entre os quais se destacam a quercetina, o kaempferol e a luteína, flavonoides estes com propriedades anti-inflamatórias, antimutagênicas, antioxidantes, antitumorais, reepitelizantes e cicatrizantes (CARRICONDE, 1996; TOMBOLATO, 2000; CROAT, 2004; VEIGA JUNIOR, 2008; NOMURA et al., 2012), entretanto, poucos são os estudos que demonstrem uma análise mais completa da ação cicatrizante em lesões cutâneas dos princípios ativos do “milho de urubu” (FUMAGALI et al., 2008; GRANATO et al., 2013), principalmente na medicina veterinária, seja usando diretamente os insumos da planta ou nas formulações de extrato hidroalcoólico, pomada ou creme.

Diferentes métodos são adotados na prática clínica para a avaliação do processo de cicatrização de feridas cutâneas. Um método comumente utilizado é a taxa de cicatrização, calculada a partir de fotografias digitais. Outro método, mas pouco utilizado, é a medição da temperatura na ferida dérmica, através da termografia infravermelha (TIV) (CHAVES et al., 2016).

A TIV consiste na captação da energia eletromagnética que os corpos, acima do zero absoluto, irradiam e na conversão em imagens, chamadas termogramas, permitindo obter o valor da temperatura superficial (INFERNUSO, 2010). É um exame imaginológico seguro, não invasivo, não ionizante, de baixo custo e capaz de analisar pequenas alterações na perfusão dos tecidos orgânicos em várias e distintas situações (WESTERMANN et al., 2013b), como na dinâmica cicatricial. Sendo assim, é capaz de detectar processos inflamatórios ou sinais patológicos subclínicos até duas semanas antes do aparecimento dos sintomas (BASILE, 2010).

A utilização da termografia infravermelha na área da saúde ampliou-se nos últimos anos. Contudo, mesmo com o potencial avaliativo termográfico de processos inflamatórios, edematosos e de perfusão e reperfusão cutâneas, são raros os estudos que associam a termografia com a cicatrização das feridas cutâneas, principalmente quando voltadas a medicina veterinária e, apesar de haver várias pesquisas envolvendo fitoterápicos e cicatrização (ESTEVÃO et al., 2009, 2013a, 2013b, 2013c, 2015, 2017; NETO-JÚNIOR et

al., 2019) não foram encontrados relatos na literatura sobre o uso da pomada de *Anthurium affine* Schott na melhora da viabilidade de retalhos cutâneos com ou sem o uso da TIV.

Baseando-se em resultados positivos sobre ensaios bioquímicos com extratos da Antúrio selvagem e sua capacidade re-epitelizantes, somando-se à necessidade de recursos terapêuticos que potencializem a viabilidade do retalho cutâneo associados à métodos de avaliação cicatricial eficientes, precisos e não ionizantes, conduziu-se este estudo para pesquisar se a interferência dessa pomada na viabilidade de retalho cutâneo dorsal randômico em ratos contribui para o aumento da neovascularização, diminuição do processo inflamatório e área de necrose tecidual.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. A Pele

O sistema tegumentar inclui a pele e seus anexos: pelos, unhas, glândulas sebáceas, sudoríparas e mamárias e, em algumas espécies de mamíferos, garras, cascos e cornos ou chifres. O tegumento é o maior órgão dos vertebrados, possuindo uma grande área de superfície, e pode chegar até 16% do peso corporal (HAM e CORMACK, 1983; EURELL e FRAPPIER, 2012; ROSS e PAWLINA, 2012; KÖNIG e LIEBICH, 2016; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017). O sistema tegumentar, que recobre todo o corpo, é de máxima importância para o correto funcionamento do organismo e indispensável à vida. Esse órgão possui funções como termorregulação, proteção contra atritos, traumas químicos, físicos, biológicos, térmicos, radiação ultravioleta e invasão de micro-organismos, manutenção da hidratação corpórea, serve de estrutura sensorial, síntese de vitamina D, excreção de íons e secreção de leite e lipídios protetores (OVALLE e NAHIRNEY, 2008; LOWE e ANDERSON, 2015; CHAVES et al., 2016; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

A pele possui uma estrutura similar em todos os mamíferos, porém existem diferenças que a diversificam quanto a sua espessura, podendo ser espessa ou fina. Na palma das mãos, nas plantas dos pés, em algumas articulações (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017), na área dorsal do corpo e laterais de membros (EURELL e FRAPPIER, 2012), encontra-se a pele espessa ou grossa, constituída de várias camadas celulares e uma camada mais superficial de queratina abundante (EURELL e FRAPPIER, 2012; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017). As

áreas palmar e plantar, nos seres humanos, não possuem pelos e glândulas sebáceas, mas contêm bastantes glândulas sudoríparas. As outras regiões do corpo são revestidas com a pele delgada ou fina, que possui uma epiderme com poucas camadas celulares e uma camada de queratina bem menos espessa. Outra diferença encontrada na pele é sua variação em algumas áreas, podendo ser lisa, conter cristas ou dobras (GARTNER e HIATT, 2007; EURELL e FRAPPIER, 2012; ROSS e PAWLINA, 2012; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

O tegumento nos vertebrados é basicamente constituído por: epiderme, porção mais superficial, de origem ectodérmica, e a derme subjacente, de origem mesodérmica. Ainda existe, logo abaixo da derme, a hipoderme, também conhecida como tecido celular subcutâneo ou fáscia subcutânea, que não faz parte propriamente dito da pele, mas que serve de união entre a derme e os tecidos abaixo. A epiderme é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e composta por dois tipos celulares básicos chamados de queratinócitos, células exclusivas do epitélio responsáveis pela produção de queratina, e não-queratinócitos, como os melanócitos, que sintetizam a melanina, pigmento responsável pela cor da pele, células de Langerhans, que são células dendríticas denominadas de macrófagos intraepidérmicos capazes de apresentar antígenos aos linfócitos, como também são consideradas receptores iniciais das respostas imunes cutâneas, e células de Merkel ou células táteis especializadas na transdução sensorial. Já a derme consiste basicamente em uma camada espessa de tecido conjuntivo denso irregular ou conjuntivo frouxo, fibras colágenas abundantes, fibras elásticas e reticulares, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, folículos pilosos, tipos celulares como fibrócitos, mastócitos e macrófagos e podendo ser encontradas glândulas sebáceas e sudoríparas. Como a epiderme não possui vascularização, a sua única forma de nutrição é através da difusão dos leitos capilares da derme (EURELL e FRAPPIER, 2012; ROSS e PAWLINA, 2012; HICKMAN; ROBERTS; LARSON, 2014; KÖNIG e LIEBICH, 2016; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

A epiderme se divide em cinco camadas, sendo a mais profunda a camada basal, seguida da camada espinhosa, granulosa, lúcida e a camada mais superficial, a córnea. A camada basal ou germinativa é formada por células cuboides ou colunares, com intensa atividade mitótica devido a presença de células-tronco, que repousam na lâmina basal, estrutura que separa a epiderme da derme, e possuem filamentos intermediários de queratina. Essas células sofrem diferenciação e dão origem a camada seguinte, a espinhosa, no processo contínuo de renovação epidérmica. A camada espinhosa é constituída de células cuboides e menor número de células-tronco dos queratinócitos. A granulosa, ou terceira camada, é composta por fileiras de células achatadas com grânulos que são responsáveis pela formação

de uma barreira lipídica contra penetração de substâncias estranhas e manutenção da impermeabilidade da pele a água. A camada lúcida ou clara, mais evidente nas áreas com pele espessa ou região glabra, possui uma camada fina e translúcida de células achatadas totalmente queratinizadas. E por último, a camada mais superficial ou externa, a córnea, constituída de várias células mortas, achatadas e completamente queratinizadas e que sofrem constante descamação (GARTNER e HIATT, 2007; EURELL e FRAPPIER, 2012; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

A derme, que se encontra logo abaixo da membrana basal, é formada de duas camadas, uma papilar, que é mais delgada e constituída de tecido conjuntivo frouxo que formam as papilas dérmicas, e outra reticular, sendo mais espessa e possuindo tecido conjuntivo denso. As duas camadas possuem muitas fibras elásticas, o que confere a elasticidade à pele (BLANES, 2004; EURELL e FRAPPIER, 2012; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017). Além de elasticidade, também detém função de nutrição, suporte e drenagem linfática. Existem duas redes de artérias que suprem a pele, uma situada no limite entre a hipoderme e a derme e a outra entre as camadas papilar e reticular. Há também dois plexos venosos que seguem na mesma direção do arterial e um outro que se dirige à derme, ramificando outro plexo entre a derme e subcutis (GUIRRO e GUIRRO, 2002)

A hipoderme se trata de uma estrutura conjuntiva frouxa com muitas células adiposas e está relacionada com o deslizamento e movimento da pele sobre as estruturas subjacentes. O tecido adiposo nessa camada pode formar o panículo adiposo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

2.2. Ferida e Processo Cicatricial

São inúmeras as doenças e lesões capazes de acometer a pele, o que torna as dermatopatias importantes na clínica médica e cirúrgica veterinária, inserindo-se nas principais patologias que acometem os animais domésticos (ARAÚJO, 2010). O epitélio da pele possui grande coesão entre as células que o compõem, entretanto é passível de solução de continuidade capaz de expor o tecido conjuntivo subjacente. Quando alguma lesão acomete o tegumento, há a interrupção da continuidade do tecido, alterando a fisiologia do órgão e ativando os processos de reparação ou cicatrização tecidual (NITZ ET AL., 2006; ISAAC ET AL., 2010; NETO JÚNIOR; 2016). Esse processo pode ser dividido em duas etapas básicas: fase catabólica ou primeiro momento, onde as células são destruídas, e a fase anabólica, que

dá início a formação de novos elementos celulares (PESSOA et al., 2012; ESTEVÃO et al., 2013b).

A cicatrização possui um sofisticado mecanismo de defesa e é fundamental para a manutenção do organismo (HERSON; KAMAMOTO; FERREIRA, 2008; NETO JÚNIOR, 2016). Durante a evolução do processo de reparação tecidual, em condições normais, os eventos que se sucedem são: fase exsudativa ou inflamatória, fase fibroblástica ou proliferativa e fase de remodelamento (CANDIDO, 2001; BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; HERSON; KAMAMOTO; FERREIRA, 2008). Na regulação destes eventos estão envolvidos mediadores derivados da circulação, cininas e mediadores peptídicos (citocinas, fatores de crescimento, neuropeptídeos e estruturas da matriz extracelular) (BALBINO et al., 2005). Quanto mais demorada ou complicada for a cicatrização da ferida, pior será a qualidade funcional e estética da cicatriz (HERSON; KAMAMOTO; FERREIRA, 2008; NETO JUNIOR, 2016).

2.2.1. Fase inflamatória ou exsudativa

A fase inflamatória ou exsudativa, que ocorre imediatamente após a lesão, envolve resposta vascular e celular. A resposta vascular é caracterizada por vasoconstrição e em seguida vasodilatação com elevação da permeabilidade dos vasos, extravasamento de eritrócitos e movimentação leucocitária. No sistema periférico, a produção e liberação de mediadores químicos responsáveis pelas características da área inflamada podem suceder quando as células de defesa, (p. ex. macrófagos, monócitos) são expostas a lesões teciduais e, ou a patógenos. Nesta condição, os principais mediadores envolvidos no processo inflamatório são a histamina, metabólitos do ácido araquidônico (p. ex. prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fator de ativação plaquetária (FAP), bradicinina, óxido nítrico (NO), neuropeptídeos e citocinas. Dentre estas destaca-se a histamina, que é pré-formada em grânulos citoplasmáticos, sendo conhecida como o primeiro mediador inflamatório liberado, responsável, em parte, pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. É uma molécula liberada por mastócitos, basófilos e plaquetas com objetivo de auxiliar o organismo na resposta direta a um agente nocivo. Também chamada de fase trombocítica, nessa resposta ocorre a agregação plaquetária e ativação dos sistemas de coagulação, formando o trombo. A resposta celular tem como característica a diapedese de leucócitos para o local da lesão, onde ocorre fagocitose por células granulocíticas, polimorfonucleares e mononucleares,

caracterizando, respectivamente, as fases granulocítica e macrófágica (BOSQUEIRO et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010; NETO JÚNIOR 2016, SOARES, 2019). Os macrófagos, mais predominantes do terceiro ao quinto dia após a lesão, fagocitam bactérias, atuam como apresentadores de antígenos e secretam proteases (OLIVEIRA e DIAS, 2012), citocinas e substâncias vasoativas que dão continuidade as próximas fases da cicatrização (RODRIGUES et al., 2001; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010). Consideradas as células mais importantes do processo de cicatricial, onde sua depleção demonstra deficiência da reparação do tecido. Quando há um retardamento dessa fase, linfócitos podem migrar para o local (LEIBOVICH e ROSS, 1975). Segundo Mandelbaum et al. (2003), o papel dos linfócitos não está claro. Sabe-se que os linfócitos possuem grande influência sobre os macrófagos (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

Ainda na fase inflamatória, as citocinas, principalmente a IL-1 e TNF- α , atuando sobre os receptores das células endoteliais, induzem a produção de óxido nítrico que é responsável por estimular a resposta de células angiogênicas, além de promover a circulação local por melhorar o fluxo sanguíneo e a atividade dos vasos (GUNDOĞDU et al., 2015), bem como a expressão de moléculas de adesão para neutrófilos (BALBINO et al., 2005). Segundo Baldan (2005), a expressão das proteínas de adesão é, neste momento, o elemento mais importante para a migração de neutrófilos. Moléculas da família TGF- β também participam ativamente deste processo, exercendo quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e fibroblastos além de induzir vários tipos celulares a produzir mais TGF- β , o que eleva a concentração no foco inflamatório (BALDAN, 2005). Alguns membros das quimiocinas como a MCP-1 e o GRO- α ou MPC-2 também exercem esta função sobre os neutrófilos (CHRISTOPHERSON e HROMAS, 2001).

2.2.2. Fase proliferativa

A fase de proliferação ou fibroblástica ou de reparo e deposição de matriz extracelular são caracterizadas por processos fundamentais de granulação, contração e epitelização da ferida. A granulação é a formação de um tecido composto por capilares, colágeno e proteoglicanas. Os fatores angiogênicos secretados pelos macrófagos e mastócitos estimulam a proliferação de células endoteliais dos vasos sanguíneos, dando início a neovascularização (DE-NARDI et al., 2004), que é essencial nesta fase, permitindo a troca gasosa e a nutrição das células metabolicamente ativas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). Também ocorre a

migração e proliferação intensificadas de fibroblastos, principal célula no processo de cicatrização, que são responsáveis pela produção de colágeno (SEPHÉL; WOODWARS, 2006; CAMPOS; GROTH; BRANCO, 2008). A reepitelização ocorre a partir da granulação e manifesta-se com migração e divisão mitótica das células basais nas bordas das feridas (DENARDI et al., 2014).

A última etapa da fase de reparação é a contração da ferida, onde ocorre o fechamento espontâneo da lesão cutânea, devido a ação especializada dos miofibroblastos. Esse processo pode ficar ativo por 12 dias (BOSQUEIRO et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES et al., 2001).

Na fase de fibroplasia, a sinalização entre as células é feita por um número maior de mediadores e envolve, além da ativação das células para produção de mediadores, também a migração e indução de mitose das células estromais. Mais uma vez a superfamília dos TGF- β tem papel importante na fibroplasia e na diferenciação de miofibroblastos e no processo de angiogênese. O papel da MCP-1, citocina pro-inflamatória com potente atividade quimiotática para monócitos e macrófagos, na angiogênese foi demonstrado em estudos com camundongos Knock-out para esta proteína por Low et al. (2001).

2.2.3. Fase de maturação ou remodelamento

Nesta fase cessam-se a angiogênese e a fibroplasia e as células inflamatórias agudas e crônicas diminuem gradualmente. A remodelação que ocorre com o equilíbrio entre síntese e degradação de colágeno é a responsável pela contração ou força tênsil do tecido cicatricial (BOSQUEIRO et al., 1999; CANDIDO, 2001; RODRIGUES ET AL., 2001). A característica mais marcante é a grande e acelerada deposição de colágeno na região da ferida. Assim, os sinalizadores de importância, de alguma forma, devem exercer influência sobre os fibroblastos ou células produtoras de sinalizadores que influenciam estas (BALDAN, 2005). O TGF- β tem grande participação nesta fase, assim como o IGF-1, ativina, IL-10, CTGF e IL-6 (BALBINO et al., 2005).

O processo de remodelamento cicatricial envolve as etapas de produção, digestão e orientação das fibrilas de colágeno. O colágeno, a princípio, é depositado de maneira aleatória orientado pela organização da fibronectina e depende da natureza tênsil aplicada ao tecido (CLARK, 1985). Em primeiro momento o colágeno tipo III é mais abundante. Logo em seguida há uma degradação maior e os fibroblastos passam a produzir mais colágeno tipo I.

Com a intenção de substituir o colágeno ocorre alteração organizacional, modificando as fibras dispostas aleatoriamente para agora entrelaçadas e organizadas ao longo das linhas de tensão (SINGER; CLARK, 1999; BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006). Os colágenos fibrilares, principalmente o tipo I, são essenciais para a força tênsil na cicatrização e são a principal porção do tecido conjuntivo na reparação (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010; WILLIAMS e MOORES, 2013).

Decorridos 7 dias do aparecimento da lesão cutânea, há a restauração de 3% da resistência do tegumento íntegro, três semanas após, 30% e no terceiro mês, cerca de 80%, em torno de um ano depois, a relação entre colágeno tipo I e tipo III alcança uma proporção semelhante à antes da ferida, entretanto, a área lesada nunca recuperará completamente a sua resistência fisiológica (BROUGHTON, JANIS; ATTINGER, 2006; LI; CHEN; KIRSNER, 2007). O acúmulo da deposição de colágeno e a remodelagem das fibrilas conferem, proporcionalmente, a capacidade de resistência à deformação do tecido conjuntivo (DALL-AGNOL et al., 2009). A remodelação é um equilíbrio entre a expressão de MMP e TIMP, sobre o qual a matriz extracelular exerce um papel-chave (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010; WILLIAMS e MOORES, 2013).

2.3. Retalhos Cutâneos

Os retalhos cutâneos são frequentemente utilizados nas cirurgias plásticas reparadoras de perdas de substâncias, resultantes de traumas ou de procedimentos operatórios e na reconstrução de defeitos e malformações de natureza congênita ou adquirida (PAVLETIC, 1998; SMITH e PRIBAZ, 2000).

Constituem-se de segmentos de pele obtidos de uma área doadora e transferidos para uma região receptora, mantendo uma conexão temporária ou definitiva, através de um pedículo de onde vem o suprimento sanguíneo. Sobrevivem em decorrência de sua circulação intacta, ao contrário dos enxertos livres, que dependem da revascularização do leito receptor. Permitem cobertura imediata do leito de um ferimento e evitam cicatrização prolongada, formação de cicatriz excessiva e contratura associada com cicatrização por segunda intenção (FOSSUM et al., 2008).

Os retalhos cutâneos na medicina veterinária são classificados de acordo com a irrigação sanguínea, em retalho do plexo subdérmico e retalho do padrão axial. O retalho do plexo subdérmico, também chamado randômico, padrão ao acaso ou retalhos locais são

colhidos sem levar em consideração sua vascularização inerente. É alimentado pelos ramos terminais das artérias cutâneas diretas, associadas à camada do músculo panicular (panículo carnoso). O retalho de padrão axial incorpora uma artéria e veia cutânea diretas. Possuem excelente irrigação sanguínea e área de sobrevivência aproximadamente 50% maior que a dos retalhos de subdérmico com dimensões comparáveis, em cães. Em sua maioria, os retalhos cutâneos utilizados em cães e gatos são elaborados sem que sejam incluídas uma artéria e veia cutânea diretas (PAVLETIC, 1998; FOWLER, 1993).

Indicam-se retalhos cutâneos quando a cicatrização do ferimento não progride de forma esperada, quando se torna necessária uma pele em espessura completa para impedir os problemas causados por traumatismo repetido, quando o ferimento aberto é tão grande que provocará uma morbidade significativa do paciente e quando for provável que uma contratura do ferimento cause problema expressivo. Podem ser utilizados no revestimento de defeitos com vascularização deficiente, em áreas de difícil imobilização, orifícios suprajacentes a cavidades e em áreas onde sejam essenciais a proteção e a durabilidade (BICHARD e SMEAK, 1998; PAVLETIC, 1998).

A pele elástica e frouxa que reveste a cabeça, pescoço e tronco de cães e gatos permite a sua mobilização para a oclusão de feridas. Em seres humanos comumente há necessidade de enxerto livre para a oclusão do leito doador, depois de extensa transferência de retalho. Os resultados estéticos em cães e gatos dependem das transferências de pele provida de pelos com coloração e padrão piloso similar aos da área receptora. (PAVLETIC, 1998). Segundo Sakuma (2003), as técnicas de flaps ou retalhos cutâneos são versáteis e de fácil execução, apresentam menor custo do manejo da ferida e recobrimento piloso adequado, quando empregados em cães.

Alguns eventos fisiopatológicos podem ocorrer e levar a uma falha na sobrevivência do retalho e podem ser ocasionados por fatores extrínsecos ou intrínsecos. Os fatores extrínsecos incluem algumas condições sistêmicas tais como infecção, arteriosclerose, hipotensão e desnutrição ou causas locais como compressão, tensão, trombos ou dobras no pedículo. Estes fatores contrastam com o único fator intrínseco associado, a insuficiência arterial do retalho (SALMI et al., 1999). Esta complicação pode resultar do seccionamento de vasos cutâneos e de terminações nervosas simpáticas que provocam a diminuição do fluxo sanguíneo ao longo do retalho. Além disso, a elevação e reposicionamento do retalho levam a um período de comprometimento circulatório variável que pode levar a um dano tecidual devido à reperfusão pós-isquêmica, favorecendo a produção de radicais livres do oxigênio ou espécies reativas de oxigênio (EROs) (BALDAN, 2005).

Para a confecção dos chamados retalhos randomizados a relação entre a área do retalho pretendido e a extensão do pedículo vascular, que irá manter a irrigação arterial e drenagem venosa, continua sendo um desafio para os cirurgiões. A isquemia a que fica submetido o retalho, principalmente nas primeiras horas de sua aplicação, é fundamental para determinar a extensão de sua viabilidade (SALIM, 1991; WAKATA et al., 2001).

Souza Filho et al. (2002), mostraram que o tratamento de retalhos cutâneos randomizados em ratos com extrato de Ginkgo Biloba (EGB) possibilitou o aumento da taxa de sobrevida destes retalhos.

Almeida et al. (2004), observaram por meio das porcentagens das áreas de necrose e do estudo histológico que o DMSO a 5% teve ação benéfica sobre os retalhos cutâneos expressos pela menor área de necrose distal e pelo aspecto histológico de reparação tecidual mais precoce em retalhos randômicos isquêmicos em ratos.

A hialuronidase foi utilizada por Acevedo-Bogado et al. (2002) em retalhos cutâneos em ratas, na tentativa de melhorar a sobrevida destes. A hialuronidase degrada o ácido hialurônico presente no tecido conjuntivo que está envolvido na homeostase da água na matriz extracelular. A pesquisa demonstrou com a avaliação da área de necrose dos retalhos, que a melhora da sobrevida produzida pela hialuronidase sugere um mecanismo de redução do componente edematoso. Contudo, não foi possível afirmar que esta favoreça a difusão de nutrientes nos territórios mais distais do pedículo (ESTEVÃO et al., 2009).

2.4. Isquemia, Reperusão e Necrose

Vários fatores contribuem para o insucesso do retalho cutâneo ocasionando complicações que geralmente estão relacionadas ao fluxo sanguíneo, surgimento de hematomas, edema e até infecções (NESBIT; LAUB, 2019).

Um aporte sanguíneo insuficiente devido a redução do fluxo arterial ou da drenagem venosa gera hipóxia que leva a isquemia. O resultado é uma insuficiência de substratos metabólicos, como a glicose, que tende a lesionar os tecidos de forma mais veloz e intensa que a hipóxia, visto que o processo de lesão é mais lento, devido a manutenção de uma produção glicolítica de energia (HOSNUTER et al., 2003; ZHANG et al., 2003).

O caminho final do transporte de quase todos os carboidratos até as células é estabelecido pela glicólise, que na etapa inicial não requer a participação do oxigênio (O₂)

para produzir as moléculas de trifosfato de adenosina (ATP). Já na etapa seguinte, é fundamental a participação do oxigênio para a produção de ATPs (GUYTON; HALL, 2017).

Na isquemia, desencadeada pela privação de O₂, há um prejuízo na geração de ATPs, seguida de modificações celulares, gerando alterações de membrana e tumefação das mitocôndrias, levando ao processo de morte celular irreversível (GUYTON; HALL, 2017).

Além da privação de oxigênio e deficiência de ATP há ainda a adesão de neutrófilos polimorfonucleares e liberação de substâncias inflamatórias (interleucinas e citocinas) que agem conjuntamente, gerando a apoptose e morte celular por necrose (FRANCIS; BAYNOSA, 2017).

Durante a fase de isquemia os tecidos sofrem hipóxia e hipoglicemia, provocando distúrbios celulares com risco de morte celular. Com restauração do aporte sanguíneo, ocorre um segundo evento, o *“flow/no reflow”*. Isso ocorre devido ao acúmulo de células polimorfonucleares que se aderem ao endotélio e são responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigênio (BURAS, 2000; ROCHA et al., 2011). Entretanto, essa produção, quando em baixas concentrações, geralmente é favorável ao processo de cicatrização tecidual, pois promove a geração de matriz extracelular pelo aumento da angiogênese e indução da motilidade celular (KUNNAVATANA et al., 2005; HAR, 2020).

Mesmo sendo um componente relativamente não reativo, o oxigênio pode ser metabolizado em formas altamente reativas. Os metabólitos gerados são responsáveis pelos processos patológicos de isquemia e reperfusão (humoral) e dano inflamatório provocado pelos leucócitos (celular) (GUIDO et al., 2008; MENON et al., 2017).

Os EROs são espécies químicas que possuem um único elétron não pareado em órbita externa. Libera energia através de reações com moléculas adjacentes, como as substâncias químicas inorgânicas e orgânicas (proteínas, lipídeos, carboidratos, ácidos nucleicos), componentes essenciais das membranas e núcleos celulares. Se o produto desta reação tender para o excedente de radicais livres, ocorrerão fenômenos oxidativos, autoalimentáveis, chamados de estresse oxidativo, destacando-se a peroxidação lipídica, que culminarão com a lesão da membrana celular (ROBBINS e COTRAN, 2010).

Os radicais livres de oxigênio ou espécies reativas de oxigênio mais significativos nesse processo são: superóxido (O₂⁻), hidroxila (OH), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e hidropéroxila (HO₂). Os EROs desencadeiam peroxidação lipídica das membranas celulares que gera morte celular por apoptose ou necrose (CAMPOS; YOSHIDAL, 2004; HAR, 2020). Eles são responsáveis pela lesão oxidativa que resulta em modificações mitocondriais,

depleção de ATP, aumento do cálcio intracelular e ativação de proteases, fosfatases, lipases e nucleases, culminando em perda da integridade celular (HAR, 2020).

A porção distal ou lombosacral dos retalhos de base cranial, quando comparado com as áreas intermediária e proximal, tende a resultar em maior isquemia e necrose pela presença intensa de edema, trombose ou vasoespasmo e liberação de formas reativas de oxigênio (BARRAL et al., 2011).

Dependendo do tempo de isquemia e hipóxia tecidual, as lesões podem ser reversíveis ou irreversíveis. Certos tecidos, como nervos periféricos e músculos, são menos resistentes à hipóxia do que a pele (PERRY, 1991). O período de isquemia crítica é o tempo máximo que o retalho livre poderia suportar de isquemia e ainda permanecer viável após sua reconstrução. A restauração do aporte sanguíneo seria o responsável pela reversão do estado isquêmico. Entretanto, a reperfusão pode ser responsável por lesões ainda mais graves do que a isquemia *per se*, devido a formação dos EROs (KERRIGAN; DANIEL, 1982), já mencionada. A má oxigenação das células e tecidos caracteriza a isquemia, já a necrose se é uma consequência dessa isquemia seguida de reperfusão (YANG et al., 2010).

A necrose propriamente dita é o resultado da desnaturação de proteínas intracelulares e da digestão enzimática das células lesadas lentamente. Células necróticas não conseguem manter a sua integridade de membrana e, com isso, têm seus conteúdos intracelulares extravasados, o que inicia a inflamação do tecido circundante. As enzimas responsáveis por esse processo são originárias dos lisossomos das próprias células lesadas e/ou dos lisossomos dos leucócitos recrutados com parte da reação inflamatória. A resposta do hospedeiro e a digestão enzimática dos conteúdos celulares podem levar horas para ocorrerem (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010).

A necrose do retalho é a complicação pós-operatória mais frequente na cirurgia reconstrutiva. A necrose, seja parcial ou total, de um retalho cutâneo possui muitas variáveis envolvidas, como por exemplo, o comprimento dos retalhos randômicos, que pode ser muito longo, o que dificulta o correto fluxo sanguíneo e nutrição a porção mais distal do pedículo, assim como a largura do retalho pode interferir também na instalação da necrose (PU et al., 2017). As melhores estratégias que podem promover a sobrevivência do retalho cutâneo envolvem a inibição da lesão de isquemia-reperfusão, o aumento e aceleração da angiogênese e o alívio do edema tecidual (KIM et al., 2012; BIN et al., 2015; CAO et al., 2015).

Vários métodos são utilizados na tentativa de aumentar a viabilidade dos retalhos cutâneos como o uso de células tronco (GAO et al., 2011; PU et al., 2017), plaquetas (TAKIKAWA et al., 2011), microagulhamento (BARIS et al., 2013), estimulação mecânica (TACANI et al., 2010), fototerapia e laserterapia (COSTA et al., 2010; NISHIOKA et al., 2012; MARTIGNAGO et al., 2019) e fitoterapia (ESTEVIÃO, 2013; INCE et al., 2016; ORHAN et al., 2018; DA MOTA et al., 2018; ORHAN et al., 2019).

A terapia usando vegetais merece destaque científico quando se refere ao aumento da viabilidade dos retalhos e ao aumento e aceleração da angiogênese, além de serem produtos naturais, geralmente de fácil acesso e baixo custo para tratamentos, principalmente quando voltados para o uso popular (SILVIA, 2020).

2.5. Plantas Medicinais e Fitoterápicos

O uso de plantas no tratamento das mais diversas enfermidades é tão antigo quanto a própria existência do homem, possuindo evidências datadas desde o período Paleolítico (WINSLOW; KROLL, 1998). Os egípcios utilizavam o mel, o vinagre, o vinho e a profusão com óleos. Já os sumérios comumente usavam plantas orientais como o açafraão, o cardamomo, a mirra, a bíblica mandrágora ou o sésamo. Diocles de Carystus, aluno de Aristóteles, elaborou o tratado mais antigo que se tem conhecimento sobre o uso de plantas medicinais em 300 a.C. Entre 50-68 d.C., o grego Pedânio Dioscórides escreveu cinco livros sobre plantas medicinais, sendo a obra “De matéria médica” o trabalho que consagrou o tema. O uso e aplicação de óleos aromáticos, raízes, sementes, ervas, arbustos, sálvias, cereais, animais, vinhos e minerais foram relatados por Dioscórides (COLLINS, 2000).

A OMS (Organização Mundial de Saúde) define planta medicinal como sendo todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos. As formulações terapêuticas com plantas medicinais sofrem influências, pela base a ser selecionada, sobre sua consistência, estabilidade e demais propriedades (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2007, NETO JÚNIOR, 2016). Ainda segundo a OMS, 80% da população de países em desenvolvimento, utilizam os recursos tradicionais em seus cuidados básicos e 85% utilizam plantas medicinais e produtos derivados destas (BRASIL, 2006).

A diferença entre planta medicinal e fitoterápico, segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021), reside no produto proveniente

exclusivamente de matéria prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, que pode ser simples, onde o ativo é originário de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie, o que caracteriza um fitoterápico (VEIGA JUNIOR et al., 2005; BRASIL, 2021).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em sua resolução nº 17, de 24 de fevereiro de 2000, medicamento fitoterápico é todo “medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais”. Essa portaria cita também que na preparação do fitoterápico podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos na legislação vigente.

A atividade biológica presente em muitas espécies de plantas tem sido objeto de intensa investigação científica tendo em vista sua utilização na medicina popular (HULIN et al., 1998) e, apesar de existir uma grande variedade da flora brasileira tanto nativa como introduzida, o crescimento anual de informações científicas sobre plantas nos últimos 20 anos foi de somente 8% (FONSECA, 2012; NETO JÚNIOR, 2016). Muitos compostos biologicamente ativos produzidos pelas plantas são também utilizados como fármacos (BALANDRIN et al., 1985).

2.6. Óleos Essenciais

Segundo a 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira (2019), óleos essenciais ou óleos voláteis, são óleos obtidos de plantas, por processos físicos, que evaporam à temperatura ambiente sem deixar resíduo. Podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados.

Países como Egito, China e Índia (BARATTA et al., 1998; MACHADO, 2011) possuem referências históricas da utilização dos óleos essenciais. Por volta de 753 a.C. (SILVA, 1998) os romanos difundiram o uso de plantas aromáticas em banhos, chegando a mais de 1000 casa especializadas.

Os óleos essenciais são constituídos por elementos voláteis, como os terpenos, monoterpenos, cetonas, fenóis, ésteres e fenilpropanoides que são originados do metabolismo

secundário das plantas. Eles são os responsáveis pelo cheiro e sabor típicos da uma planta, como também estão relacionados à atração de polinizadores, proteção contra parasitas e patógenos, além de funções responsáveis pela sobrevivência do vegetal. A produção e qualidade de metabólitos secundários é influenciada por diversos fatores: ambiente onde vive, patógenos, parasitas, fotoperíodo, temperatura, umidade, precipitação, incidência solar, estações do ano e época de coleta (SIQUI et al., 2000; SILVA et al., 2016).

Devido à volatilidade dos óleos essenciais e de seus constituintes, o processo de extração desse composto vegetal é, geralmente, realizado por arraste do material em vapor de água (CARNEIRO, 1992).

Os óleos essenciais podem ser encontrados, em sua maioria, na casca, sementes, flores, folhas e nos rizomas dos tecidos vivos das plantas. Os constituintes que se destacam pela sua maior quantidade ou percentagem são chamados de componentes principais ou majoritários (ARAÚJO, 1995; VITTI; BRITO, 2003).

Os óleos essenciais apresentam um valor comercial estável e sua produção é bem explorada em diversos países, principalmente os desenvolvidos (CRAVEIRO, 1992) e são utilizados como drogas de origem natural ou como componentes de outras drogas (BALANDRIN et al., 1985; GOTTLIEB e SALATINO, 1987; BRASIL, 2019). Dentre os óleos essenciais utilizados como cicatrizantes destacamos o óleo de calêndula, girassol (WENDT, 2005), copaíba (ESTEVÃO et al., 2009; ESTEVÃO et al., 2013a) aroeira (WENDT, 2005; ESTEVÃO et al., 2013b, 2013c, 2015, 2017) alecrim da chapada (BULHÕES, 2018; SOARES, 2019).

Os óleos essenciais são utilizados como drogas inteiras ou associados a emolientes e demulcentes em diversos tratamentos, principalmente em produtos tópicos para afecções cutâneas, pois essas associações ajudam a carrear o óleo da epiderme até a derme profunda ou reticular, o que pode potencializar as ações cicatrizantes e angiogênicas (ESTEVÃO et al., 2009).

2.7. Extrato Hidroalcoólico

Outro destaque em pesquisas são os extratos hidroalcoólicos, ou seja, preparações resultantes da extração de drogas vegetais ou da diluição dos extratos. São obtidos utilizando-se partes de plantas imersas em solução alcoólica por tempo pré-determinado para obtenção do extrato (BRASIL, 2019), que podem ser utilizados puros ou em formulações como

pomadas e cremes. Diversos estudos usam os extratos de plantas com ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, cicatrizante e antisseborreica, entre os quais se destacam: jojoba, ginseng, gengibre (VALDÉS et al., 2017), flor de Jamaica (ÁGUILA et al., 2000; CASTRO; PARADA, 2017; PAIM et al, 2017), *Calendula officinalis* L. (SHIRINIDHI et al., 2017)., Jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart) (Farias, 2017) e *Anthurium affine* Schott (“milho de urubu”) (Luna, 2016).

2.8. *Anthurium affine* Schott

As plantas da família Araceae possuem 125 gêneros e 3525 espécies (BOYCE e CROAT, 2016 – em construção). São monocotiledôneas herbáceas (COELHO et al., 2015), com hábitos terrícolas, rupícola, epífita, hemiepífita e hemiparasita (MAYO et al., 1997; COELHO et al., 2015; LIMA et al., 2020). A família exhibe grande variabilidade na morfologia floral, podendo ocorrer flores dímeras a trímeras; bissexuadas ou unissexuadas; perigoniadas ou não perigoniadas; com estames livres ou fundidos em um sinândrio; anteras com deiscência rimosa ou poricida; ovário unilocular a plurilocular; com um ou mais óvulos por lóculo, com placentação axial, parietal, apical ou basal (Mayo et al., 1997; POLI, 2017), entretanto a principal característica morfológica externa entre as espécies dessa família é uma inflorescência em forma de espiga com pequenas flores em um eixo chamado espádice (JUDD et al., 2009; HAIGH et al., 2009), subentendida por uma espata, ambas apoiadas num pedúnculo, que pode ser longo ou curto (HAIGH et al., 2009) Apresentam uma distribuição cosmopolita, porém tem maior ocorrência em regiões tropicais e úmidas, pois não tolera condições extremas. São facilmente encontradas nas Américas, na Ásia, na África, no Arquipélago Malaio, na Eurásia e nas Ilhas Seychelles (MAYO et al., 1997; TAKAHASHI et al., 2009; LIMA et al., 2020).

A família Araceae possui grande número de espécies com potencial econômico, representado por elementos exploráveis com valor ornamental, alimentício (MAYO et al., 1997) e medicinal (OTTOBELLI et al., 2011; AMARANTE et al., 2011). Algumas também podem possuir ação tóxica (SIMÕES et al., 2010).

Destacam-se geralmente como espécies ornamentais, principalmente devido à folhagem ou pelas brácteas vistosas. Incluem-se os antúrios (*Anthurium andraeanum*) e outras espécies como os imbés ou filodendros (*Philodendron spp*), o copo de leite (*Zantedeschia aethiopica*), o lírio da paz (*Spathiphyllum spp*), a costela de adão (*Monstera deliciosa*) e a

jibóia (*Epipremnum aureum*), mas há uma quantidade muito maior de gêneros e espécies nativas com grande potencial ornamental ainda pouco explorado. Certas Araceae apresentam sistemas subterrâneos que acumulam amido e, por esta razão, são utilizados na alimentação, destacando-se a taioba (*Xanthos agittifolium*) e o inhame (*Colocasia esculenta*), (HIGAKI et al., 2017).

A presença de ráfides de oxalato de cálcio faz com que as folhas de muitas espécies da família Araceae sejam venenosas, o que se traduz no nome popular de comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia amoena*), planta que apesar desta característica, é amplamente cultivada como ornamental (TESKE e TRENTINI, 1997; HERNADES et al., 2017).

O gênero *Anthurium* Schott (SCHOTT, 1829), subfamília Pothoideae, é um grupo monofilético neotropical, que compreende atualmente 950 espécies (ROYCE e CROAT, 2021 – em construção; COLE et al., 2020). No Brasil é representado por 152 espécies, onde 122 são consideradas endêmicas (COELHO et al., 2020). Normalmente herbáceas, caracterizando-se como epífitas nativas da América tropical, mas podem ocasionalmente ser hemiepífitas, terrestres, litófitas, helófitas ou reófitas (MAYO et al., 1997).

São conhecidas popularmente por antúrio, ou vulgarmente como língua de sogra, antúrio selvagem ou “milho de urubu”, esta última mais característica no nordeste brasileiro (SOUZA e LOURENZI, 2005). Levantamento realizado no Nordeste Brasileiro mostrou que as plantas de *Anthurium affine* Schott podem ser encontradas desde as áreas de restinga no litoral até as regiões rochosas do sertão, porém se desenvolvem melhor em ambientes de meia sombra (ALMEIDA JR., 2007; ALCOFORADO-FILHO et al., 2003; SOUZA, 2014).

O *A. affine* Schott é utilizado na recuperação de pacientes com diabetes, pela maceração de suas flores, em alguns tipos de infecções fúngicas, em doenças cardíacas e circulatórias (AGRA et al., 2008; NOMURA et al., 2012; ALVES et al., 2013), por meio de infusão de suas folhas, no combate de infecções uterinas, ainda é usada como vinho medicinal (AGRA et al., 2008; ALVES et al., 2013). Produtos fitoterápicos também podem ser encontrados na forma de cremes, xampus e extratos, que são utilizados para o tratamento de psoríase humana. Já na clínica veterinária, o uso em pequenos animais, especialmente cães, utiliza-se para o combate da dermatite seborreica (LUNA, 2017) e no tratamento contra miíase (SILVA et al., 2014).

O metabolismo secundário de algumas plantas, liberam substâncias com fins terapêuticos, destacando os taninos e os flavonoides. São compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico. Diversas espécies de plantas que produzem taninos são comumente utilizadas na medicina popular com aplicabilidades diversas, porém, há pouco

estudo sobre os mecanismos de ação. Os taninos possuem como características solubilidade em água e peso molecular compreendido entre 500 e 3000 Daltons, possuindo a habilidade de formar complexos insolúveis em água com proteínas, gelatinas e alcalóides (SIMÕES et al., 2004). Estudos da composição química das folhas da *Anthurium affine* Schott, foram positivos para a presença dos principais fitocompostos pertencentes às classes dos ácidos orgânicos, açúcares redutores, alcalóides, antraquinonas, catequinas, depsídeos e depsidonas, fenóis simples, flavonoides, glicosídeos cardiotônicos, saponinas e taninos, o que conferem a planta efeitos terapêuticos e um certo grau de toxicidade (ALONSO, 2008; LUNA, 2016).

O extrato hidroalcoólico da planta apresenta grande quantidade de flavonóides (LUNA et al., 2016), estes compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre nos mamíferos, entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos, sendo muitas destas substâncias com propriedades que atuam de forma benéfica para a saúde humana e animal (LOPES, et al., 2010). A distribuição de flavonoides contidos nos vegetais dependem de vários fatores como: filo, ordem, família e variações das espécies. São geralmente encontrados nas folhas e podem ser diferentes dos flavonóides nas flores, galhos, raízes e frutos. O mesmo composto ainda pode apresentar diferentes concentrações dependendo do órgão vegetal em que se encontra (SIMÕES et al., 2000; LUNA, 2017).

Atualmente, já foram identificadas mais de quatro mil substâncias pertencentes ao grupo dos flavonóides entre os quais se destacam a quercetina, o kaempferol e a luteína, flavonóides estes com propriedades anti-inflamatórias, antimutagênicas, antioxidantes e antitumorais, reepitelizantes e cicatrizantes (CARRICONDE, 1996; TOMBOLATO, 2000; CROAT, 2004; VEIGA JUNIOR, 2008; NOMURA et al., 2012). Certos flavonóides também são responsáveis pela inibição de processos mitogênicos e interações célula-célula. O mecanismo de inibição exercido pelos flavonóides sobre as enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase está sendo extensivamente pesquisado. Flavonóides como a quercetina e a apigenina têm demonstrado possuir ação anti-inflamatória por causar inibição de COX-2 e de óxido nítrico sintase. (MUTOH et al., 2000; RASO et al., 2001). Segundo Friesenecker, Tsai, Intagliatta, (1995), flavonóides, como a quercetina e a luteolina, podem reduzir a ativação do sistema complemento, diminuindo a adesão de células inflamatórias ao endotélio, resultando em uma redução da resposta inflamatória.

Os taninos encontrados na *A. affine* Schott podem ser enquadrados como taninos catéquicos, cuja presença geralmente é responsável por toxicidade. Entretanto, alguns taninos apresentam propriedades cicatrizantes, antidiarreicas, bactericida e hemostática (ALONSO, 2008; LUNA et al., 2016).

Segundo Luna et al. (2016), os alcalóides no extrato de “milho de urubu” conferem à planta mais potencialidades do que as já relatadas em literatura. Os alcalóides também podem ser responsáveis por toxicidade, porém trazem efeitos analgésicos, narcóticos, amebicidas, antimaláricos, antitumorais e vasoconstritores. Já as saponinas, podem atuar como diurético, estimulante imunológico, no controle do colesterol e ainda como antiviral (ALONSO, 2008; LUNA et al., 2016).

2.9. Princípios da Manipulação de Pomadas

Existem várias formulações farmacêuticas expressas na Farmacopeia Brasileira (2019) para aplicação cutânea, como por exemplo os cremes, géis e pomadas. Os cremes consistem em uma emulsão de fase lipofílica a outra hidrofílica com um ou mais princípios ativos dissolvidos em uma base apropriada. Os géis são formulações farmacêuticas com um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante fornecendo firmeza a uma solução ou dispersão coloidal. Segundo a sexta edição da Farmacopeia Brasileira (2019) e a segunda edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021), pomada é a forma farmacêutica semissólida, para aplicação na pele ou em membranas mucosas, que consiste na solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos ou Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) em baixas proporções em uma base adequada usualmente não aquosa. A formulação do veículo ideal deverá ter como características: ser quimicamente estável, ser homogêneo, ser bacteriostático, ser bem aceito do ponto de vista cosmético, ser farmacologicamente inerte, entretanto não deve ser tóxico, irritativo nem sensibilizante. O veículo “ideal” deve ainda assegurar a estabilidade química do fármaco, uma liberação eficaz e uma penetração eficiente (BORDALO, 2004).

As fórmulas semissólidas, como cremes, pomadas, géis e espumas rígidas, possuem uma característica comum, a capacidade de adesão na superfície a qual serão aplicadas. Sua fixação está diretamente relacionada ao comportamento reológico plástico que permite a essas fórmulas farmacêuticas manter a sua forma e aderência semelhante a um filme capaz de resistir a determinadas forças externas quando não deformam e fluem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; NETO-JÚNIOR, 2016). Em comparação com os cremes, que possuem início de ação rápida, porém com menor duração, as pomadas possuem absorção lenta, com maior tempo de ação e maior permanência na superfície da pele (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; BORDALO, 2004; NETO-JÚNIOR, 2016; BRASIL, 2019).

As bases para a preparação das pomadas podem ser divididas em: oleaginosas, constituídas de substâncias graxas, bases de hidrocarbonetos e emulsificantes (de absorção das anidras), bases emulsivas que contém água (de absorção emulsivas água em óleo), laváveis emulsivas, também denominadas cremes e solúveis em água, com base geralmente constituída por polietilenoglicóis (BRASIL, 2012).

A pomada base lano-vaselina é considerada uma base de absorção, pois possui a capacidade de absorção adicional de água. Devido à lanolina, tem capacidade emulsionante. Devido a auto-oxidação que a lanolina sofre durante seu armazenamento, deve-se incorporar à formulação um antioxidante para inibir esse processo, como por exemplo o butil-hidroxitolueno (BHT) na proporção de 0,01 a 0,03% (BRASIL, 2012).

Os emolientes são materiais gordurosos suaves e quando usados de forma tópica amolecem a pele diminuindo a perda hídrica transepidermica, através da oclusão, aumentando a hidratação do estrato córneo. Fazem parte deste grupo os óleos minerais, óleos vegetais, gorduras animais (lanolina anidra) e hidrocarbonetos (vaselina) (BRASIL, 2012). Os demulcentes atuam aliviando a irritação. Podem recobrir a superfície da pele lesada e proteger o estrato córneo e a estrutura celular subjacente da epiderme, formando uma barreira protetora contra o ambiente circundante. A glicerina faz parte deste grupo e quando utilizada em baixas concentrações é absorvida e hidrata o estrato córneo devido a sua ação higroscópica (RIVIERE e SPOO, 2003). Sendo estes fatores relacionados, fundamentais para uma absorção de acordo com o objetivo proposto do estudo.

2.10. História da Temperatura e Termografia

A vida dos mamíferos está universalmente relacionada à manutenção da temperatura corpórea. O calor que continuamente é gerado pelo corpo, é dissipado, através da pele para o ambiente pelos métodos de radiação, condução, convecção ou evaporação. Desta maneira, temperaturas moderadas são associadas às condições sadias e temperaturas elevadas são relacionadas às doenças (ANBAR et al., 1998; BASILE, 2012). As relações entre temperatura e afecções já eram conhecidas desde os primórdios da medicina (RING, 2004).

Hipócrates (460-379 a.C.), grego considerado “pai da medicina”, foi o primeiro a pesquisar sobre a importância da aferição da temperatura corporal e sua relação com as doenças. Os achados do médico e de seus seguidores foram registrados em *O livro dos Prognósticos*. Hipócrates usava as mãos para avaliação das alterações de temperatura e a

aplicação de argila úmida no corpo dos seus pacientes onde, os locais que secavam primeiro eram considerados as regiões quentes e conseqüentemente a área acometida pela doença (INFERNUSO, 2010; BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ, 2014; NOMURA, 2015; FERREIRA, 2016; RIGUETTO, 2018; FRANCO et al., 2019).

Os trabalhos de Galeno (130-210 d.C.), quase um milênio depois, indicaram a biocombustão dos alimentos como a geradora de calor pelos corpos (AMBAR et al., 1998).

Aproximadamente dois milênios depois, Galileu Galilei, após a Idade das Trevas, desenvolveu, em 1595, o primeiro termoscópio, um termômetro de bulbo sem escala de temperatura determinada, que foi utilizado por Santório Sanctorius para aferir as temperaturas do corpo tanto em condições de enfermidade quanto em plena saúde (BASILE, 2012; GARCIA, 2013). Somente em 1740, depois do surgimento das escalas Celsius e Fahrenheit, que George Martine realizou publicação sobre os padrões de temperatura dos seres humanos. Carl Wunderlich, em 1898, desenvolveu o termômetro clínico e publicou a obra *As Temperaturas nas Doenças* (BAR-SELA, 1986). Entretanto, a temperatura como método de diagnóstico clínico para os médicos, só ocorreu em 1952, vinte e dois anos após Knaus demonstrar sua importância (GARCIA, 2013; BASILE, 2012). Em 1800, o astrônomo britânico Sir William Herschel realizou a descoberta da radiação infravermelha. Seu filho, John Herschel, tornou essa radiação visível em 1840 e chamou as imagens resultantes de termograma (GARCIA, 2013). Hardy, em 1934, comprovou que a pele humana emitia radiação infravermelha e estabeleceu sua importância na aferição da temperatura por essa técnica (RING, 1990; WINSOR & WINSOR, 1985).

A Segunda Guerra Mundial foi o momento decisivo para os avanços tecnológicos da Termografia Infravermelha (TIV) e seu uso na medicina moderna. A termografia, como é conhecida hoje, se iniciou por volta de 1970, quando as câmeras infravermelhas foram conectadas aos computadores para geração e leitura das imagens (GARCIA, 2013; ROBERTO; SOUZA, 2014; FERREIRA, 2016; BASILE, 2012).

2.11. Termografia Infravermelha

A termografia infravermelha (TIV) consiste em uma técnica de exame de imagem que se baseia na captação da quantidade de radiação, ou emissividade, que os corpos emitem. A radiação captada é então representada por diferentes cores dentro de uma escala, onde as cores

brancas e vermelhas representam regiões mais quentes e azul e preto representam áreas de baixa temperatura (CHACUR et al., 2016; STRINGASCI, 2017).

É um exame não invasivo, de fácil aplicabilidade, indolor, que não emite radiação, não necessita de anestesia ou sedação, pode ser realizado à distância, não necessita de contraste, não possui efeitos colaterais e possui custo reduzido. É uma ferramenta capaz de registrar as pequenas alterações na circulação e perfusão sanguínea, como por exemplo em processos inflamatórios, visto que o calor é uma das principais alterações dessa condição (BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ et al., 2012; GARCIA, 2013; NOMURA, 2015; CHACUR, 2016; FERREIRA et al., 2016; STRINGASCI, 2017; RIGUETTO, 2018).

Essa técnica ganhou espaço e aplicabilidade na medicina em 1956, graças a Ray Lawson, médico canadiano, que a introduziu na avaliação da fisiologia em tempo real, monitorando a temperatura da superfície da pele, a qual está diretamente relacionada com a microcirculação, que é influenciada pelo SNA e pelos vários fenômenos de produção e perda de calor (GABRIEL et al., 2017). A TIV foi devidamente apresentada à comunidade médica em 1959, onde foi utilizada para avaliar articulações em humanos (GARCIA, 2013). Ainda com mais avanços, a termografia passou a ser usada na medicina humana para prevenção, diagnóstico e acompanhamento das mais variadas áreas, como por exemplo a oncologia, ortopedia, neurologia, medicina esportiva, oftalmologia, entre outras (BASILE, 2012; PEREIRA, 2012; VAINIONPÄÄ et al., 2012; GARCIA, 2013; NOMURA, 2015; CHACUR, 2016; FERREIRA et al., 2016; STRINGASCI, 2017; RIGUETTO, 2018).

A TIV foi introduzida na medicina veterinária na década de 60, para detectar lesões em cavalos atletas, processos inflamatórios, avaliar o seu estado geral e na ortopedia (BASILE, 2012; PEREIRA, 2012). Com o advento dos computadores, na década de 70, surgiu o termo imagem infravermelha digital. Essa nova tecnologia foi capaz de analisar, processar, armazenar imagens, obter padrões térmicos coloridos e avaliar quantitativamente as imagens, o que trouxe ainda mais aplicabilidade da técnica para a medicina veterinária (MARTY, 2017). A termografia foi utilizada em aves e mamíferos demonstrando que a perda de calor mais eficiente é proveniente das áreas menos isoladas do corpo. Essa dissipação térmica pode ser observada como regiões de janelas térmicas mais quentes.

Na medicina veterinária voltada para a produção, a TIV vem sendo utilizada, em relação à bovinocultura, como ferramenta para detectar sinais clínicos, identificar lesões de pele, nas doenças respiratórias, estresse térmico em vacas lactantes, diarreia neonatal de bezerros, detecção de mastite, diagnóstico de febre aftosa, na avaliação comportamental, bem estar animal e conforto térmico, produção de gás metano por vacas leiteiras, identificação de

animais com melhor eficiência alimentar, claudicação, laminite, dermatite digital, estresse e dor (CAMPOS et al., 2018).

Também existe aplicabilidade da técnica na área de reprodução, voltada para identificação de cio nas fêmeas das espécies bovinas e suínas, previsão de ovulação, qualidade do sêmen e exame andrológico geral (CAMPOS et al., 2018). Na avicultura e suinocultura, existem estudos demonstrando o uso da termografia na avaliação do estresse térmico, na produção de calor metabólico em pintos na fase de crescimento, artrite e variações térmicas pertinente à proximidade do parto na espécie suína (FERREIRA et al., 2016). Em pequenos ruminantes a TIV mostrou importância como auxiliar diagnóstico da febre catarral em ovelhas, na identificação de mastite e no exame andrológico (FERREIRA et al., 2016), como também no diagnóstico reprodutivo de cabras (RICARTE et al., 2014).

Na equinocultura, a termografia é amplamente utilizada, principalmente na avaliação de afecções inflamatórias como laminites, artrites e tendinites. Também é usada para diagnóstico de sub-luxações de vértebras lombares, abscessos de sola, abscessos alveolares, efusão articular, tenossinovite, lombalgia, e infecções de tecido conjuntivo. Segundo Turner (2010), a termografia apresenta sensibilidade de 98,5% na detecção de lombalgias em equinos.

Em animais silvestres a TIV pode permitir examinar o estresse ambiental, a termorregulação, o comportamento e diagnóstico de doenças, visando o bem-estar animal, além de garantir maior segurança para o médico veterinário devido a relativa distância a qual pode ser realizado a termografia (FERREIRA et al., 2016).

Na medicina veterinária dos animais de companhia, a termografia foi primeiramente usada na área da oncologia, hoje, esse método ganhou mais força sendo útil na avaliação de claudicação inespecífica em cães, ruptura de ligamento cruzado cranial, fraturas, rupturas e deslocamentos articulares, afecções de coluna, oftalmopatias degenerativas e inflamatórias, localização de trombo arterial, doença periodontal, abscesso periapical, prevenção e diagnóstico de tumores de mama, osteossarcoma, mastocitomas, técnicas de anaplastia, monitoramento de mudanças de temperatura periférica durante um procedimento cirúrgico envolvendo sedação, vasculites e avaliação de dor na espécie felina (PEREIRA, 2012; VAINIONPÄÄ et al., 2012; GARCIA, 2013; VAINIONPÄÄ, 2014; NOMURA, 2015; FERREIRA et al., 2016; MARTY, 2017; MELO, 2017; CLEMENTINO et al., 2018; RIGUETTO, 2018).

A termografia infravermelha vem sendo utilizada na prática clínica, seja na medicina humana ou medicina veterinária, para avaliar as alterações fisiológicas de processos

infecciosos e inflamatórios das mais diversas feridas cutâneas, devido a sua eficiência na captação das alterações térmicas provenientes da dinâmica circulatória cicatricial. Um estudo de revisão sistemática sobre o uso da termografia para o tratamento de lesões de pele, encontrou mais 450 artigos publicados sobre o tema, mas apenas 24 foram considerados com alta qualidade metodológica e incluídos na pesquisa, destacando o uso da técnica em: queimaduras profundas e superficiais, lesões musculares, extravasamento de quimioterápicos, hidradenite supurativa, neuropatia diabética, lesão tecidual profunda envolvendo camadas musculares e gordurosas, inflamações por tungiase, lesões por pressão, dermatopatias em geral e picada de animais ofídicos (DUARTE et al., 2020). Além das aplicações da TIV citadas, ela também possui abrangência nos casos de cirurgias plásticas, ressecção de tumores cutâneos, reconstrução mamária autóloga, reconstrução autóloga de vários defeitos, úlceras vasculares e pé diabético (GABRIEL et al., 2017).

Em humanos, a termografia vem sendo associada ao Doppler vascular nas cirurgias de reconstrução mamária e abdominoplastia com grande sucesso para identificação do vaso ou vasos sanguíneos que melhor nutrem as determinadas regiões cutâneas tanto no pré-operatório, como no intra e pós-operatório, dando valiosas informações sobre perfusão e reperfusão, o que gera melhor sobrevida tecidual e cicatrização adequada com menor área de necrose (WEERD; MERCER; WEUM, 2011).

O uso na prática cirúrgica da termografia infravermelha também pode ser visto no estudo de Czaplá et al. (2014), que utilizou 31 ratos para a confecção de flap abdominal ventral detectando o melhor perfurador através da termografia dinâmica. A pesquisa demonstrou que a TIV dinâmica indica a localização dos perfuradores mais importantes e consequente melhor irrigação sanguínea para o retalho (CZAPLA et al., 2014).

A TIV conceitua-se como uma técnica que é capaz de proporcionar visualização da temperatura da pele, considerando o fluxo sanguíneo no local da ferida, através de imagens infravermelhas, sendo portanto, uma ferramenta útil na prática clínica, oferecendo um fácil manuseio, fácil transporte e imagens passíveis de interpretação, contribuindo para avaliar pacientes acometidos pelas mais diversas afecções cutâneas, detectando alterações de forma precoce e facilitando o início do tratamento imediato, diminuindo os danos e melhorando a qualidade de vida dos seres humanos e animais (DUARTE et al., 2020).

2.11.1. Termogramas

Após a captação da radiação infravermelha emitida pelos corpos, a termocâmara gera a imagem térmica, ou seja, o termograma. A leitura dos termogramas se baseia nas escalas de cores variáveis somada as temperaturas de cada região. As variações térmicas podem se apresentar como *hot spots*, ou pontos quentes, e *cold spots*, ou pontos frios (BASILE, 2012).

A leitura dos termogramas e emissão de laudos são realizadas com o auxílio de um software, que permite alterar a escala de cores, modificar a faixa térmica desejada, determinar em °C as variações térmicas das regiões estudadas, inserir a emissividade do corpo ou objeto de estudo e definir a temperatura ambiente (VAINIONPÄÄ, 2014).

O exame termográfico é um método de alta acurácia e sensibilidade, possuindo grandes vantagens e benefícios quando comparado a outras técnicas. Entretanto, este método complementar de diagnóstico não substitui qualquer outro, mas agrega informações adicionais úteis na avaliação fisiológica dos indivíduos (GABRIEL et al., 2017). Deve-se zelar pela qualidade do exame, observando as variações ambientais, características inerentes aos animais e principalmente, a qualificação do profissional, para evitar erros nos laudos termográficos.

2.11.2. Considerações do exame termográfico nos animais

O exame termográfico é passível de algumas interferências que podem levar a leituras erradas dos termogramas. Segundo Basile (2012) e Vainionpää (2014) o comprimento e densidade do pelo, sujidades no pelo e pelagem, medicamentos tópicos, luz solar direta, objetos reflexivos, correntes de ar e palpação das regiões de interesse (ROI) podem gerar artefatos no exame termográfico, resultando em falsos negativos ou falsos positivos.

A aclimação dos animais, temperatura ambiente e temperatura da sala de exame e umidade relativa do ar também devem ser consideradas. A aclimação dos pacientes é fundamental para se obter padronização dos exames e imagens de boa qualidade. O tempo necessário para a aclimação depende da temperatura ambiente, ou seja, quanto menor a temperatura do meio externo, menor o tempo de espera dentro da sala de exame termográfico para que o indivíduo atinja uma estabilidade adequada na pressão sanguínea e na temperatura da pele. Estudos demonstram uma variação do tempo de aclimação de 10 a 30 minutos. Durante este período deve-se evitar tocar nas ROI e evitar que o animal se deite ou sente, evitando assim, sobreposição térmica das regiões (BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ, 2014).

A controle da temperatura da sala é fundamental para que haja o equilíbrio entre a temperatura do animal e do ambiente. A faixa térmica ideal é entre 23 e 25°C, pois segundo

Hall e Guyton (2017) e Gabriel et al. (2017) respectivamente, temperaturas inferiores a 23°C causam vasoconstrição periférica e superiores a 25°C promovem vasodilatação. A umidade do ar ideal para a captação das imagens térmicas é 50%, sendo tolerado até 60%, acima desse valor as gotículas de água dispersas no ar impedem a perda de calor satisfatória, servindo de anteparo da radiação (GABRIEL et al., 2017).

A emissividade, quantidade de radiação que um corpo ou objeto emite quando comparado a um corpo negro não emite radiação infravermelha, mas a absorve completamente, pode ter origem metabólica ou sofrer alguma interferência externa e deve ser considerada de acordo com o objeto de estudo e ser modificada no software de leitura dos termogramas (VAINIONPÄÄ, 2014). A exemplo, a pele humana possui emissividade variando entre 0,97 e 0,99 (STEKETEE, 1973), sendo considerada 0,98 como padrão para estudos e aplicabilidade clínica. A maioria das pesquisas com animais utilizam uma variação de emissividade entre 0,95 e 1 (AUTIO et al., 2006, 2007; DUNBAR e MACCARTHY 2006; LUDWIG et al., 2007; HOVINEN et al., 2008; BOWERS et al., 2009; LEVET et al., 2009; LYNCH et al., 2011; WESTERMANN et al., 2013a, 2013b; VAINIONPÄÄ, 2014). Entretanto, pesquisas recentes utilizando a pele de vários animais, classificou emissividades diferentes para 23 espécies, com no caso do *Rattus norvegicus*, ou rato de laboratório, possuindo $0,93 \pm 0,04$ de emissividade (McGOWAN et al., 2018).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

Estudar o efeito do tratamento com pomada de *Anthurium affine* Schott na viabilidade de retalhos cutâneos em ratos através do exame termográfico infravermelho e aspectos morfológicos e morfométricos.

3.2. Objetivos Específicos

A – Avaliar macroscopicamente e clinicamente a área de necrose, até o oitavo dia após a cirurgia, em ratos submetidos ao retalho cutâneo dorsal e tratados com composto de *Anthurium affine* Schott;

B – Comparar morfológicamente o processo inflamatório, regenerativo e cicatricial, até o sétimo dia pós-operatório, em ratos submetidos ao retalho cutâneo dorsal e tratados com pomada de *Anthurium affine* Schott;

C – Comparar morfometricamente os retalhos cutâneos, pela contagem de vasos sanguíneos, células inflamatórias e fibras colágenas, no sétimo dia após a cirurgia, em ratos submetidos ao retalho cutâneo dorsal, tratados diariamente com pomada de *Anthurium affine* Schott;

D – Avaliar e comparar termograficamente a área de retalho cutâneo dorsal, nos períodos pré e pós-operatório, em ratos submetidos ao retalho cutâneo até o oitavo dia após o procedimento cirúrgico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais e Local

O experimento foi realizado no Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – DMFA, da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE.

Foram utilizados 18 ratos Wistar albinos (*Rattus norvegicus albinus*) machos com peso corporal entre 340 e 360 gramas e aproximados 90 dias de idade, provenientes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da UFRPE. Estes foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de 6 animais cada e mantidos em caixas individuais em ambiente com temperatura de 23 a 25 °C e ciclo claro/escuro controlados de 12 em 12 horas. Receberam ração comercial (Nuvilab® – Quimtia) e água à vontade.

4.2. Grupos Experimentais

Em cada animal do experimento foi confeccionado retalho cutâneo dorsal de base cranial com 8 cm de comprimento e 2,5 cm de largura, que foi elevado e recolocado no seu leito. Os grupos experimentais foram denominados de: GCA (grupo controle absoluto), animais que não receberam nenhum tratamento; GC (grupo controle), os animais que receberam tratamento tópico com pomada contendo apenas o veículo da pomada em estudo (lanolina e vaselina) e GT (grupo tratado), os animais que receberam tratamento tópico com

pomada de *Anthurium affine* Schott. Os animais do GC e do GT foram tratados imediatamente após a cirurgia e diariamente até o sétimo dia pós-operatório e eutanasiados no oitavo dia de experimento. O GCA, apesar de não tratado, seguiu os mesmos protocolos de manipulação e observação dos outros grupos.

4.3. Material Botânico

O extrato hidroalcoólico de *Anthurium affine* Schott foi produzido a partir de folhas coletadas, no período da manhã, no dia 19 de novembro de 2021, temperatura mínima do dia de 25°C e máxima de 30°C, de planta nativa, em área residencial, no bairro do Córrego do Jenipapo, na região metropolitana de Recife, PE (Figuras 1 e 2) e registrada sob número 44368 no Herbário Vasconcelos Sobrinho do Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco. O extrato foi extraído no Laboratório de Farmacologia da UFRPE.



Figura 1 – Partes aéreas da espécie *Anthurium affine* Schott (Luna, 2017).



Figura 2 – Folhas da espécie *Anthurium affine* Schott coletadas e higienizadas. Fonte: arquivo

4.4. Obtenção do Extrato Hidroalcoólico Bruto

Para obtenção do extrato hidroalcoólico bruto de *Anthurium affine* Schott, após procedimento de triagem e higienização, as folhas foram trituradas para a obtenção de uma massa de 100g. O extrato foi obtido por meio de percolação a frio, com etanol 70% (400 mL) para cada 100 gramas de folha de *A. affine* Schott, em vidraria de cor âmbar, por um período de 7 dias. Após transcorrido o tempo de maceração, o extrato foi filtrado em papel filtro (14µm de porosidade) (LUNA et al., 2016) (Figura 3) e avaliado a concentração final de

81mg/mL. Um volume de extrato hidroalcóolico (10 mL) foi submetido à evaporação do solvente em capela de exaustão, em temperatura controlada de 25°C, até se obter o extrato seco das folhas, que possuía consistência resinosa, cor verde escuro e aromático. A concentração final do extrato seco foi de 23mg por mL evaporado.

As análises fitoquímicas do extrato hidroalcóolico das folhas de *Anthurium affine* Schott encontram-se detalhadamente descritos em Luna et al., 2016. O estudo comprovou a presença de flavonóides, taninos, alcalóides e saponinas. Devido à pandemia, não foi possível realizar a análise fitoquímica das folhas de *A. affine* Schott usados nessa pesquisa.



Figura 3 – Extrato hidroalcóolico das folhas da espécie *Anthurium affine* Schott durante o processo de filtragem. Fonte: arquivo pessoal.

4.5. Preparo das Pomadas

Foram utilizadas duas formulações, a pomada controle e a pomada teste, a base de lanolina anidra, BHT e vaselina sólida. A base das pomadas foi adquirida em farmácia de manipulação veterinária devidamente registrada nos órgãos governamentais (DrogaVet – Recife/PE). A pomada controle era composta de:

Lanolina anidra.....	30%
BHT.....	0,02%
Vaselina sólida qsp.....	100g

O extrato seco de *Anthurium affine* Schott, para compor a pomada teste, foi adicionado à base lanovaselina na seguinte proporção:

Extrato seco de <i>A. affine</i> Schott	2,3%
Lanolina anidra.....	30%
BHT.....	0,02%
Vaselina sólida qsp.....	100g

Para realizar a eluição do extrato seco de *Anthurium affine* Schott, a base foi aquecida até 40°C (BRASIL, 2019), em banho maria, para facilitar a correta homogeneização do extrato à base. A concentração final da pomada foi de 2,3 mg de extrato para cada 1 grama de base. O valor de concentração foi baseado nos estudos de (LUNA, 2017), que demonstraram a dose crítica para intoxicação aguda de $13926,36 \pm 6341,33$ mg/Kg. Com isso, foi estabelecido a dose de $139,26 \pm 63,41$ mg/Kg, dez vezes menor que a dose crítica, como recomendado por (LUNA, 2017). A quantidade de pomada a ser administrada diariamente no GT foi determinada pela dose estabelecida (139,26 mg/kg) e o pesos dos ratos desse grupo, sendo 2 gramas de pomada para cada rato (Figura 4).

A pomada controle também foi submetida ao banho maria (40°C) pelo mesmo tempo que a pomada teste, a fim de estabelecer igualdade nos efeitos de manipulação. O GC também recebeu a mesma quantidade de pomada base (2 gramas) a cada 24 horas rato (Figura 5).



Figura 4 – Separação da quantidade (2 gramas) de pomada com extrato de *Anthurium affine* Schott a ser utilizada rato/dia no GT. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 5 – Separação da quantidade (2 gramas) de pomada com extrato de *Anthurium affine* Schott a ser utilizada rato/dia no GT. Fonte: arquivo pessoal.

4.6. Procedimento Cirúrgico

Para a realização da ferida cirúrgica foi feita anestesia dissociativa utilizando cloridrato de xilazina a 2% (Xilazin® – Syntec) e cloridrato de cetamina a 10% (Ketanina 10% Agener® – Agener União) administrado por via intramuscular nas doses de 20 mg/kg e 100 mg/kg respectivamente (ESTEVÃO et al., 2013b), segundo protocolos anestésicos do Comitê de Ética de Experimentação Animal da UFRPE. Depois de anestesiados os animais foram posicionados em decúbito ventral e submetidos a tricotomia da região torácica seguido de antisepsia com clorexidina tópica a 2%. O retalho cutâneo randômico de base cranial com 8 cm de comprimento e 2,5 cm de largura foi confeccionado por incisão com bisturi de lâmina número 15 na área demarcada. O retalho foi dissecado e deslocado do plano músculo-aponeurótico adjacente, com tesoura romba, elevado do leito, recolocado e suturado ao mesmo, com sutura isolada simples, utilizando fio de nylon cirúrgico 4.0 agulhado com agulha perfuro cortante, e distanciamento entre as suturas de 1 cm (Figuras 6). O retalho cutâneo é constituído por fáscia superficial, panículo carnoso, tecido subcutâneo e pele. As cirurgias foram realizadas na área de experimentação do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE. Após a confecção dos retalhos cutâneos, os ratos foram alojados em caixas individuais para evitar agressões e mutilações entre os animais.

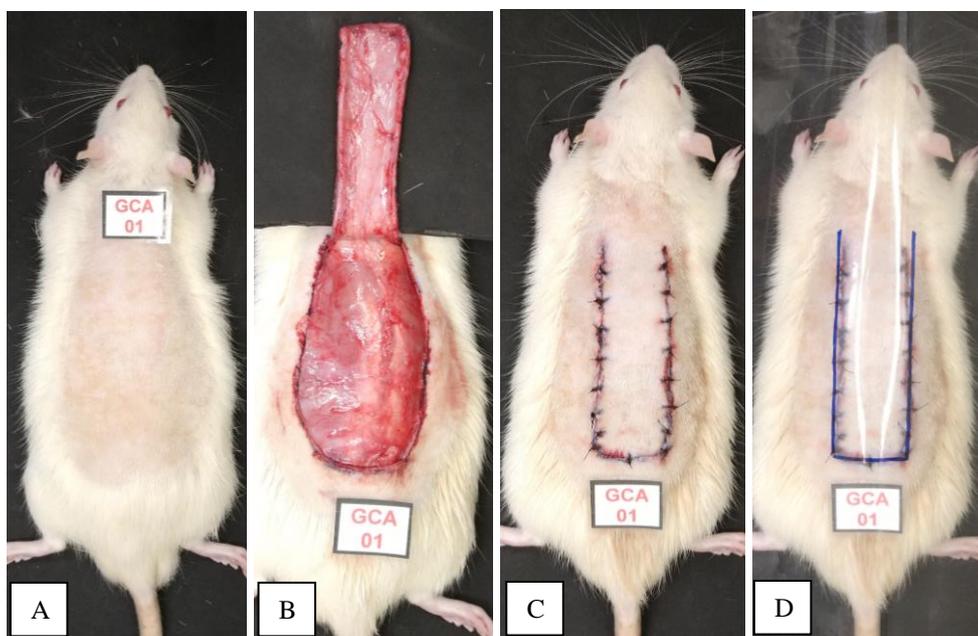


Figura 6 – Tricotomia da região dorsal dos ratos para confecção dos retalhos (A). Confeção do retalho (B). Síntese do retalho (C). Verificação do modelo de retalhos (D). Fonte: arquivo pessoal.

4.7. Cuidados Pós-operatórios dos Retalhos Cutâneos Dorsais

Imediatamente após a confecção do retalho cutâneo dorsal, os ratos do GC foram submetidos ao tratamento tópico com a pomada controle, aplicada através de *swab* estéril, assim como o GT recebeu o tratamento tópico com a pomada de *A. affine* Schott, conforme os grupos experimentais e a cada 24 horas, completando o total de sete tratamentos. Os animais do GCA foram manipulados igualmente aos outros grupos, porém sem tratamento, e *swab* estéril foi passado na ferida cirúrgica para que os estímulos ou respostas fisiológicas da manipulação fossem o mais semelhante possível em todos os grupos.

4.8. Avaliação Clínica dos Animais e das Feridas

As avaliações clínicas foram realizadas a cada 24 horas após a cirurgia, observando-se o estado da ferida e o estado geral do paciente. Os retalhos cutâneos foram avaliados quanto a presença de hiperemia, edema, secreção, crosta, tecido cicatricial e necrose.

Já em relação aos ratos, de todos os grupos, foram observados se houve presença de dor e prurido. Decorridos oito dias da realização dos retalhos, foi realizada a coleta de material para as análises histológicas.

4.9. Análise Termográfica

A avaliação termográfica infravermelha da superfície dos retalhos cutâneos randômicos dos ratos submetidos ao procedimento cirúrgico foi realizada em três etapas: 1 – no período pré-operatório, após a tricotomia da região dorsal dos ratos; 2 - no período pós-operatório imediato; 3 - a cada 24 horas, até o oitavo dia pós procedimento cirúrgico. As captações térmicas foram divididas entre as imagens captadas com os animais anestesiados e não anestesiados e avaliadas em separado. Esse padrão de avaliação foi escolhido para verificar possíveis diferenças térmicas causadas pela anestesia. Para o registro termográfico no D4 (4º dia pós cirurgia), os animais foram re-anestesiados com as mesmas doses usadas para a confecção do retalho.

A captação das imagens termográficas infravermelhas foi realizada na sala de experimentação do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE.

Para isso, a temperatura e humidade do ambiente foram controladas, mantendo-se a temperatura entre 23 e 25°C e humidade de 55% (GABRIEL et al., 2017). Como os animais estavam em ambiente de características semelhantes ao local do exame termográfico, o tempo de aclimação dos animais foi apenas de 30 minutos, como recomendado por Basile (2012) e Vainionpää (2014). O distanciamento utilizado foi de 30 cm entre o animal e a câmara termográfica, em todos os momentos de registro térmico, e foi utilizado o valor de 0.93 para emissividade (MCGOWAN et al., 2018)

Os termogramas foram obtidos para análise quantitativa e qualitativa da radiação infravermelha na área dos retalhos nos momentos D0-A (pós tricotomia), D0-B (pós confecção dos retalhos), D4 (4º dia pós cirurgia) e D8 (eutanásia). Para quantificação das temperaturas usou-se uma caixa de $0,040 \text{ m}^2 \pm 0,001$, inserida pelo programa FLIR® Tools, onde calculou-se a média das temperaturas captadas na região para cada retalho. Para as análises qualitativas utilizou-se a ferramenta Alarme - Above (FLIR® Tools), para os animais D0-A, D0-B, D4 e D8, onde áreas com temperaturas iguais ou superiores a uma temperatura inserida pelo pesquisador, aparecem em destaque na cor vermelha, porém sem quantificação térmica das regiões. As médias térmicas e análises qualitativas foram comparadas entre os grupos e correlacionadas com as fases de cicatrização.

Para os tempos D1, D2, D3, D5, D6, D7 e D8, foi realizada apenas a avaliação qualitativa das áreas dos retalhos cutâneos, comparando-se as regiões de maior emissão de calor com as de menor emissão. Também se correlacionou com as fases de cicatrização. A análise qualitativa desse grupo utilizou a paleta de cores Lava (FLIR® Tools) que demarca as áreas mais quentes com coloração amarela e laranja e as regiões mais frias com tons arroxeados, azulados e pretos.

A escolha das comparações quantitativa e qualitativa foi devido às interferências geradas pela anestesia, manipulação e posicionamento do rato, que podem alterar para mais ou para menos a emissão de radiação infravermelha, dificultando assim a correta correlação das médias térmicas (BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ, 2014).

A mensuração da temperatura da superfície da lesão foi obtida com auxílio de câmara termográfica infravermelha FLIR® E4, 4.800 pixels.

4.10. Coleta e Avaliações Macroscópicas e Microscópicas

Decorridos oito dias da cirurgia, os animais foram re-anestesiados com as mesmas drogas e dosagens anteriormente citadas e fotografados com câmera digital SONY® com resolução de 13 megapixels a uma distância focal de 30 cm, utilizando tripé para manter a distância focal entre a lente e a ferida a ser fotografada. Após serem coletados fragmentos para estudos histopatológicos, os animais foram eutanasiados por aprofundamento do plano anestésico.

4.10.1. Análise macroscópica

Foram mensuradas as áreas de necrose do retalho cutâneo. As áreas de necrose foram obtidas com a utilização do programa Image-Pro 10. As fotos foram digitalizadas com demarcação da área de necrose e área total e posterior cálculo da porcentagem da área de necrose. A resolução obtida foi de 640 pontos na horizontal, 480 pontos na vertical e 24 bits de cores.

4.10.2. Análise microscópica

O retalho cutâneo foi assim determinado:

- Área A: cervicotorácica, contendo tecido sadio;
- Área B: toracolombar, com tecido de transição (sadio e necrose) e situada entre as áreas cervicotorácica e lombosacra;
- Área C: lombosacral, contendo área de necrose

Depois de anestesiados foram coletadas, com auxílio de um punch 0,4 cm, três fragmentos de pele, sempre na região central de cada área delimitada do retalho. Os fragmentos de pele foram imediatamente fixados em formol neutro tamponado a 10% por 24 horas. Em seguida, foram desidratados em série crescente de etanol (90%, absoluto I e absoluto II) por 30 minutos cada, diafanizados em xilol (xilol I e xilol II) também por 30 minutos e impregnados em parafina líquida (parafina I e II), em estufa regulada a 59°C por 30 minutos cada. Em seguida, os fragmentos foram emblocados com parafina e cortados em micrótomo do tipo Minot, obtendo-se secções de 5 µm. Os cortes obtidos foram então corados pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) e Tricrômico de Gomori (ESTEVÃO et al., 2019).

A morfometria foi realizada utilizando imagens obtidas em um microscópio Leica DM500, acoplado a uma câmera filmadora, e esta, a um microcomputador com placa de captura de imagem. As imagens obtidas foram analisadas pelo sistema Image-pro 10. Por este método foram quantificados vasos sanguíneos e grau de infiltrado leucocitário, como também a morfologia das fibras colágenas. Para as análises de leucócitos infiltrados utilizou-se os parâmetros sugeridos por Estevão et al. 2019 (Tabela 1). O preparo das lâminas histológicas ocorreu no laboratório de Histologia do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA) da UFRPE.

Tabela 1 – Parâmetros de quantificação de infiltrado leucocitária e edema dos ratos nos grupos estudados.

Escore	Parâmetro adotado
0	Ausência de inflamação
1	Inflamação discreta
2	Inflamação Moderada
3	Inflamação Intensa

4.11. Delineamento e Análise Estatística

O delineamento utilizado foi o inteiramente casualizado (DIC) composto por três recursos farmacológicos – sem tratamento (GCA), pomada controle (GC) e pomada de *A. affine* Schott (GT). Foram utilizadas 6 repetições para cada recurso farmacológico e análise termográfica, sendo considerado cada animal uma unidade experimental.

Os dados obtidos no oitavo dia pós-operatório para as variáveis da área de necrose, vasos sanguíneos e infiltrado leucocitário foram submetidas à análise de variância (ANOVA) e as médias dos recursos farmacológicos foram comparadas pelo teste de Tukey com significância de 5% ($p < 0,05$), conforme Banzatto e Kronka (2006). As análises foram feitas no software SISVAR (FERREIRA, 2000).

As médias térmicas dos termogramas para avaliação quantitativa também foram submetidas à análise de variância através do *Repeated Measures* ANOVA (SINGMANN,

2018) e comparadas pelo teste de Tukey (5% de significância) (BANZATTO E KRONKA, 2006).

4.12. Aprovação da Comissão de Ética

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Experimentação e Ética Animal do DMFA da UFRPE para análise de projetos de pesquisa e aprovado sob nº 9105250821. Após a eutanásia, os animais foram preparados, congelados, e descartados segundo as exigências Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA) (Brasília/DF, 2013), previsto na página da CEUA da UFRPE.

5. RESULTADOS

Durante os oito dias de pós-operatório, os animais dos grupos GCA, GC e GT permaneceram hígidos, não sendo observado sinais clínicos de infecção ou hematoma que pudessem comprometer o resultado final da pesquisa. Também não foram observados sinais de sofrimento nos três grupos. Uma área arroxeadada, sem delimitação evidente, na porção lombosacral, foi observada após 24 horas da confecção dos retalhos cutâneos dorsais. Após 72 horas do procedimento cirúrgico e devidos tratamentos, os retalhos já apresentavam uma área mais delimitada de necrose. No último dia do experimento (8º dia) o grau de necrose já possuía uma definição completa, com região viável e não viável bem delimitada (Figuras 7, 8 e 9).

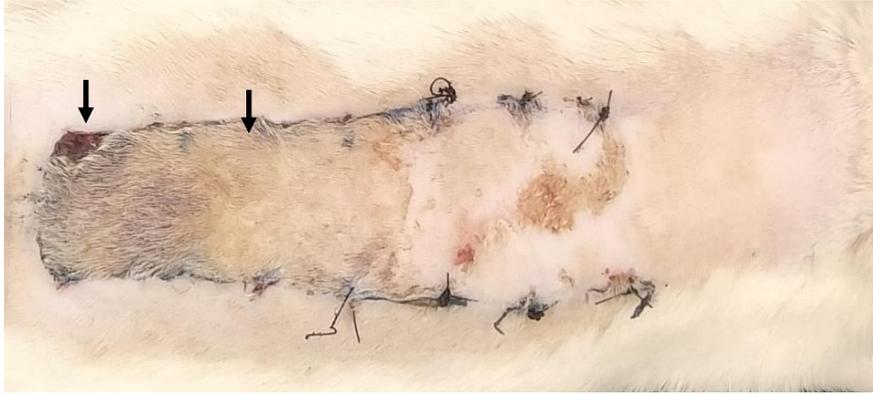


Figura 7 – Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle Absoluto (GCA) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).



Figura 8 – Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle (GC) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).



Figura 9 – Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Tratado (GT) no oitavo dia pós-operatório. Observar o aspecto escuro e amarelado da área necrosada (setas).

5.1. Análise Macroscópica da Viabilidade dos Retalhos Cutâneos

No 8º dia pós cirúrgico, a dimensão total do tecido necrosado, com e sem área de transição, foi medida com o auxílio de um paquímetro digital em cada animal dos três grupos (Figura 10). Macroscopicamente, na porção cervicororácica dos retalhos, não foi observado área necrosada nos GCA, GC e GT. Mas observou-se coloração e consistência à palpação diferentes entre o GCA e os GC e GT nas áreas toracolombar e lombosacral. Os grupos, controle e tratado, apresentavam uma área necrótica mais firme de coloração marrom amarelada, enquanto os animais do grupo controle absoluto possuíam um tecido com aspecto marrom. Entretanto, na superfície ventral dos retalhos dos GC e GT existiam tecidos com mais integridade, apresentando áreas bem irrigadas e camada muscular com características de normalidade (Figura 11).

Segundo a análise de variância, houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as áreas de necrose no GCA quando comparadas com os GC e GT ($GCA > GC$ e GT) para a dimensão total da área de necrose (Figura 12) (Tabela 2). Não se observou diferença significativa de necrose nos retalhos cutâneos entre os GC e GT.



Figura 10 – Fotografia do retalho cutâneo dorsal de animal do Grupo Controle (GC) no oitavo dia pós-operatório sendo medido com auxílio de paquímetro digital na lateral direita do retalho. Medição da área de necrose e de transição.

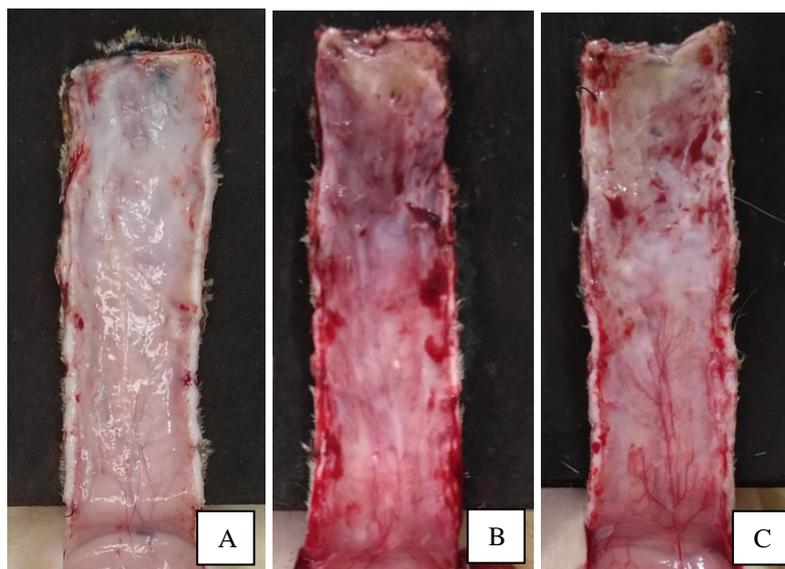


Figura 11 – Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GCA, mostrando menor irrigação e palidez do tecido (A). Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GC, mostrando maior irrigação do tecido (B). Fotografia do retalho cutâneo, superfície ventral de um rato do GT, mostrando maior irrigação do tecido com vasos em destaque (C).

Tabela 2 – Médias das áreas necróticas dos grupos com desvio padrão e comparação das médias

	Dimensão (cm²) média (±DP)		
	GCA	GC	GT
Tecido com necrose	10,2 (±1,85) ^A	7,91 (±1,06) ^B	6,34 (±0,96) ^B

Médias seguidas por letras maiúsculas iguais na linha não se diferem entre si pelo teste Tukey com significância $p < 0,05$. Os valores são expressos em média \pm DP, $n = 6$ por grupo. Comparação dos grupos: GCA, GC e GT. Testes ANOVA, pós-teste Tukey.

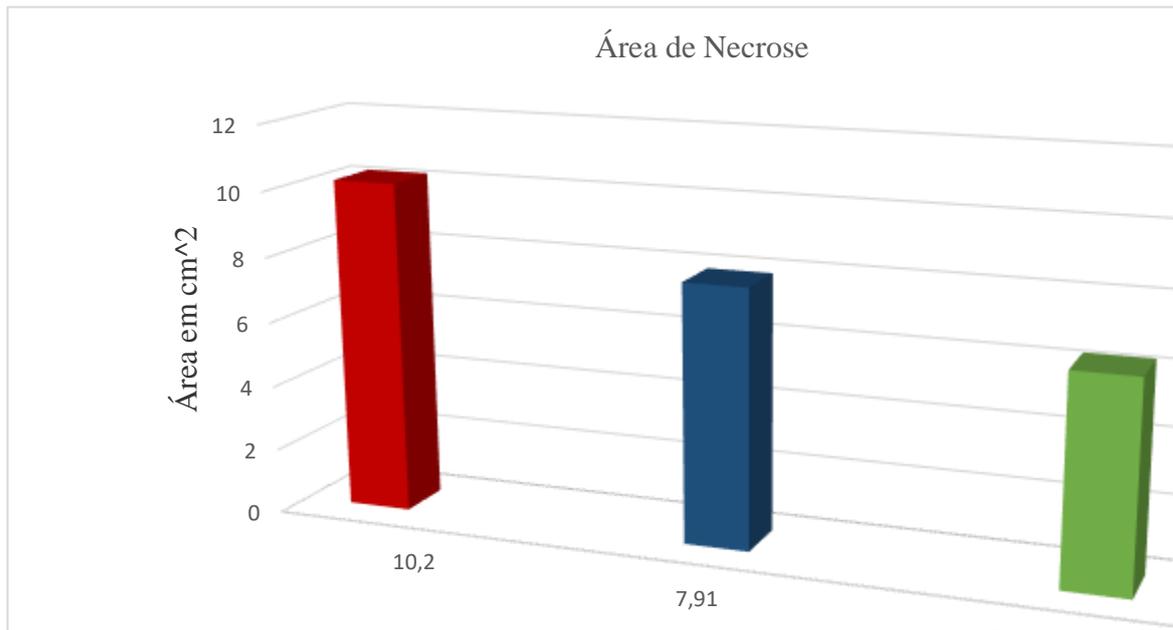


Figura 12 – Gráfico demonstrativo das médias das áreas de necrose dos grupos. O teste de Tukey com significância de 5% demonstrou não haver diferenças significativas entre as médias.

5.2. Avaliação Histológica dos Fragmentos dos Retalhos Cutâneos

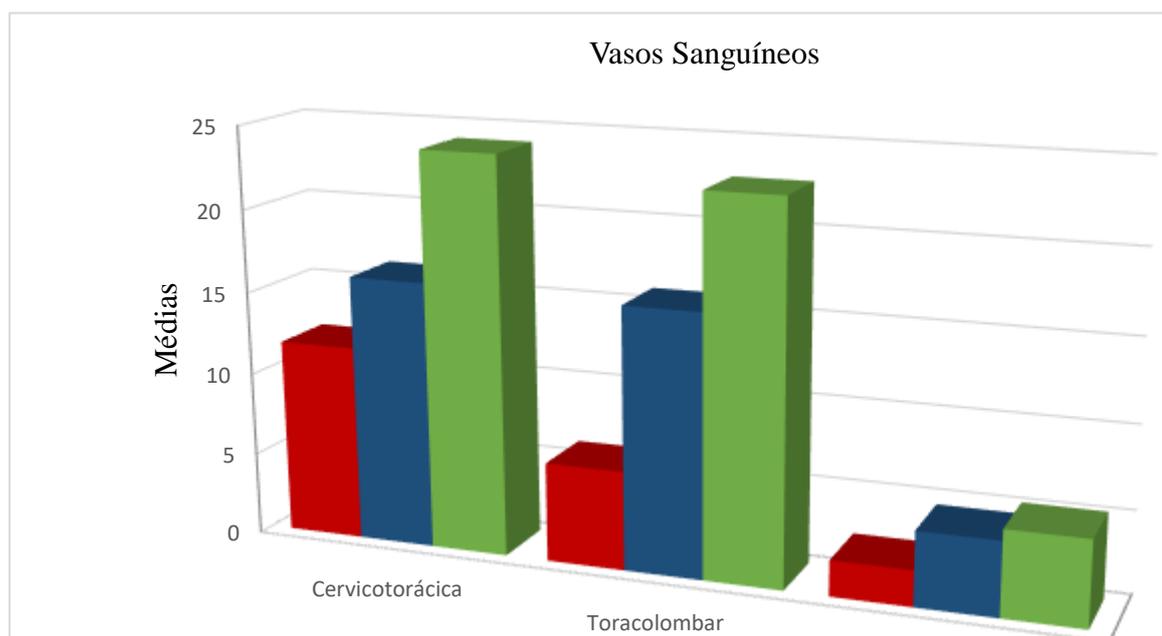
5.2.1. Morfometria do número de vasos

Foram avaliados 6 campos por lâmina de cada animal dos grupos estudados para a análise morfométrica dos vasos sanguíneos nos segmentos cervicotorácico, toracolombar e lombosacral do retalho cutâneo. Houve diferença significativa do número de vasos entre todas as áreas do GCA (cervicotorácica > toracolombar > lombosacral). Não houve diferença entre as porções cervicotorácica e toracolombar nos GC e GT, entretanto, observou-se significância entre as mesmas regiões quando comparadas com a porção lombosacral (cervicotorácica > toracolombar > lombosacral). Quando comparada entre os grupos, a média do número de vasos das porções não foi significativa (Tabela 3) (Figuras 13, 17, 18 e 19).

Tabela 3 – Médias de vasos sanguíneos dos retalhos cutâneos dorsais dos ratos nos grupos estudados.

Média de vasos sanguíneos			
Grupos	Porção cervicotorácica	Porção toracolombar	Porção lombosacral
GCA	11,83 ($\pm 1,62$) ^{aA}	6,0 ($\pm 1,41$) ^{aB}	2,17 ($\pm 0,75$) ^{aC}
GC	16,17 ($\pm 4,96$) ^{aA}	15,83 ($\pm 5,04$) ^{aA}	4,5 ($\pm 1,52$) ^{aB}
GT	24,0 ($\pm 4,34$) ^{aA}	22,67 ($\pm 6,65$) ^{aA}	5,17 ($\pm 1,72$) ^{aB}

Médias seguidas por letra minúscula igual nas colunas e letras maiúsculas iguais na linha não se diferem entre si pelo teste Tukey com significância $p < 0,05$. Os valores são expressos em média \pm DP, $n = 6$ por grupo. Comparação dos grupos: GCA, GC e GT. Teste ANOVA, pós-teste Tukey.



5.2.2. Morfologia das fibras colágenas

Na avaliação morfológica das fibras colágenas, foi possível observar na porção cervicotorácica de todos os grupos, uma área de derme íntegra e com maior densidade de fibras

colágenas. Os anexos epidérmicos encontravam-se presentes e bem estruturados (folículos pilosos e glândulas sebáceas). Vasos sanguíneos seguindo seus plexos, bem evidentes e congestionados. A área toracolombar dos retalhos do GCA apresentou desestruturação e menor densidade das fibras colágenas, destruição dos anexos epidérmicos, pouco infiltrado leucocitário, diminuição de vasos sanguíneos e derme epiderme com tecido de necrose. Os GC e GT apresentaram densidade diminuída das fibras colágenas e menor destruição dos anexos epidérmicos quando comparados ao GCA. AS regiões toracolombar e lombosacral dos GC e GT apresentaram mais infiltrado inflamatório em derme superficial e profunda, quando comparado as mesmas regiões do GCA. Na região lombosacral dos retalhos em todos os grupos, verificou-se grande área de necrose, compreendendo todo o tegumento, com poucos ou nenhum vaso sanguíneo e destruição dos anexos dérmicos (Figura 14, 15 e 16).

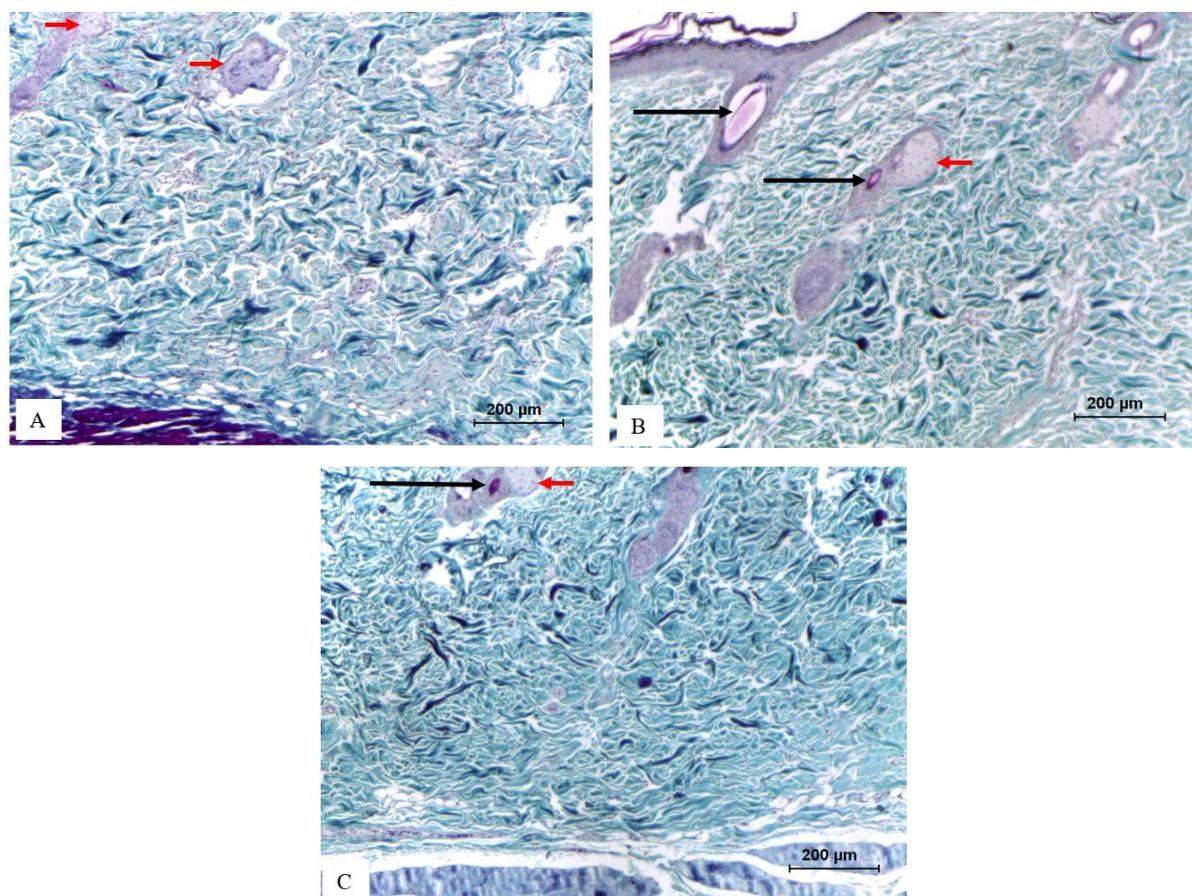


Figura 14 – Fotomicrografia da área cervicotorácica dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença área com grande densidade de fibras colágenas, glândulas sebáceas (seta vermelha) e folículos pilosos (seta preta curta), nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.

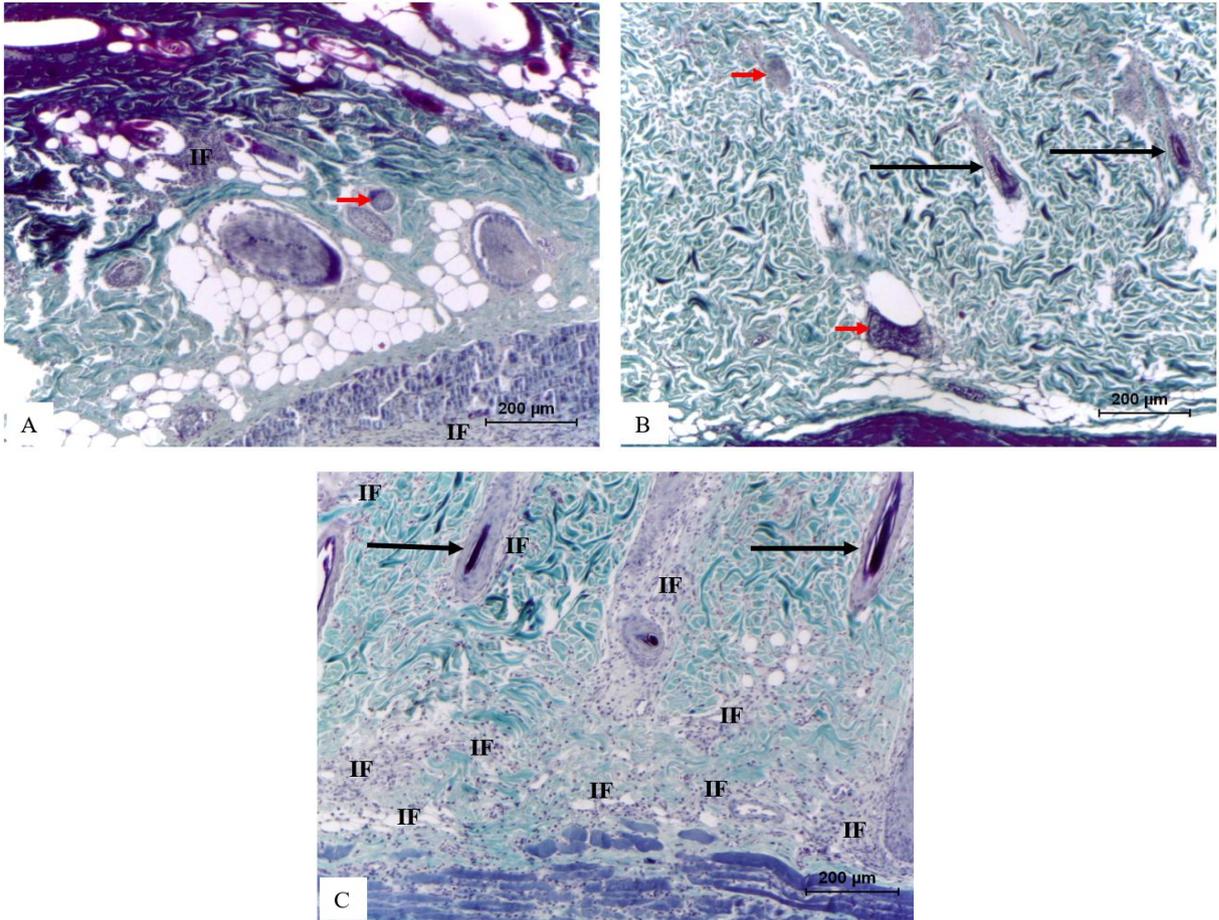


Figura 15 – Fotomicrografia da área toracolombar dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença de fibras colágenas, infiltrado leucocitário (IF), glândulas sebáceas (seta vermelha), folículos pilosos (seta preta curta) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.

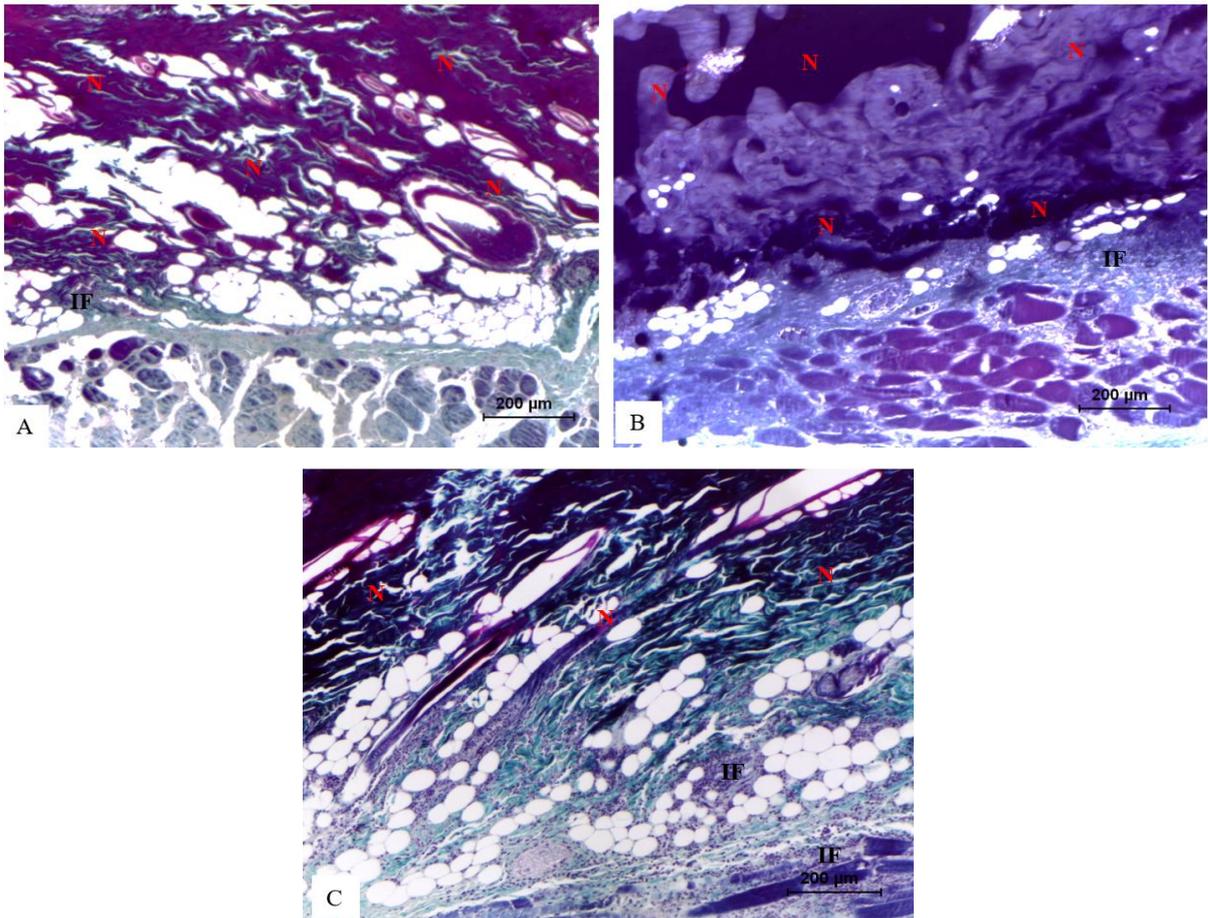


Figura 16 – Fotomicrografia da área lombosacral dos retalhos cutâneos coradas com Tricrômico de Gomori. Presença de desestruturação e menor densidade de fibras colágenas, área de necrose (N), infiltrado leucocitário (IF) e nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 200 micrômetros.

5.2.3. Avaliação do infiltrado leucocitário

As análises de variância com significância de 5% para o grau de infiltrado leucocitário e edema das regiões cervicotorácica, toracolombar e lombosacral dos retalhos, demonstraram que houve diferença significativa da área cervicotorácica dos GC e GT quando comparada com as porções toracolombar e lombosacral, apresentando menor proporção de inflamação. Também foi observada diferença significativa no infiltrado leucocitário entre as regiões toracolombar e lombosacral dos retalhos ($GCA < GC/GT$). Não houve significância no grau de infiltrado entre todas as áreas do GCA, assim como também não ocorreu diferença no infiltrado leucocitário e edema entre as porções toracolombar e lombosacral do GC e GT (Tabela 4) (Figuras 14, 15, 16 e 20).

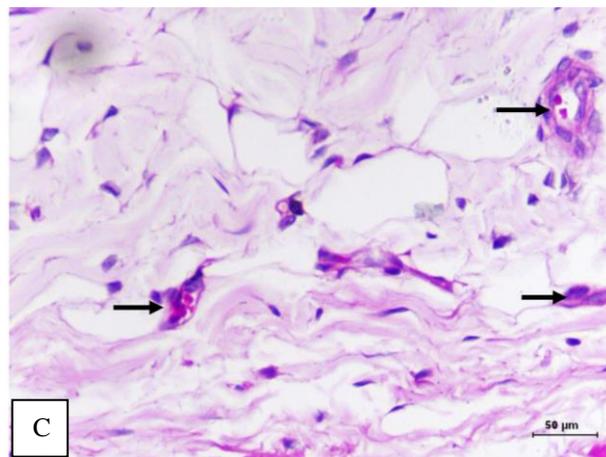
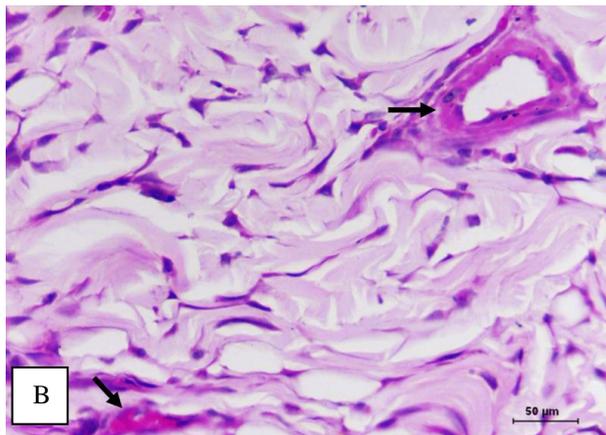
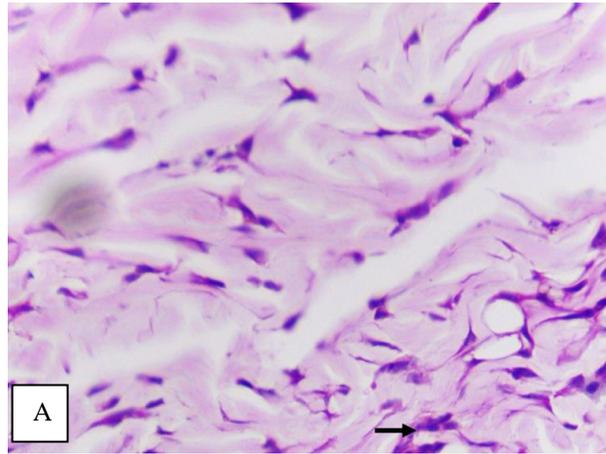


Figura 17 – Fotomicrografia da área cervicotorácica dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta curta) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.

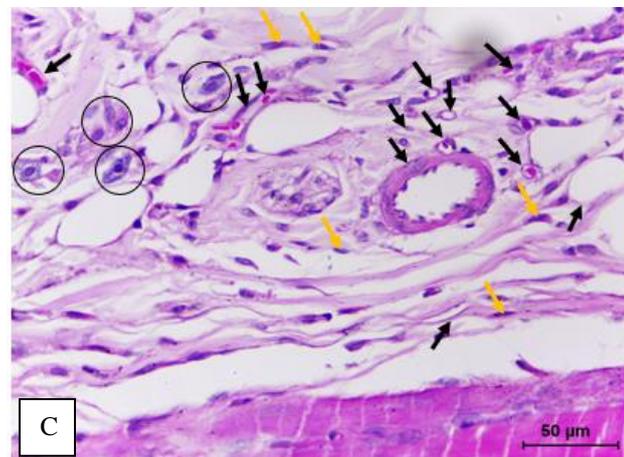
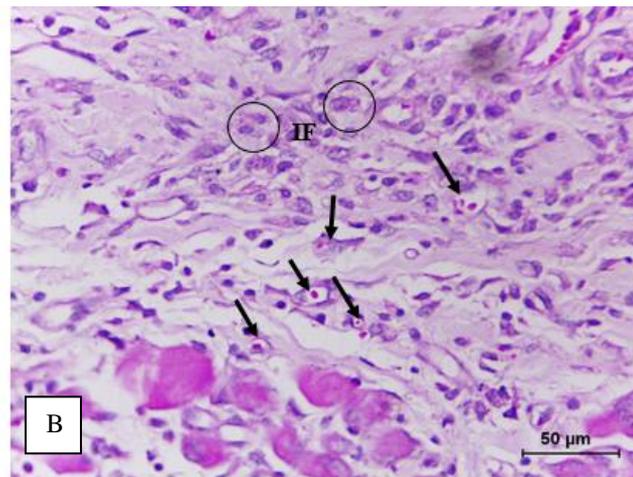
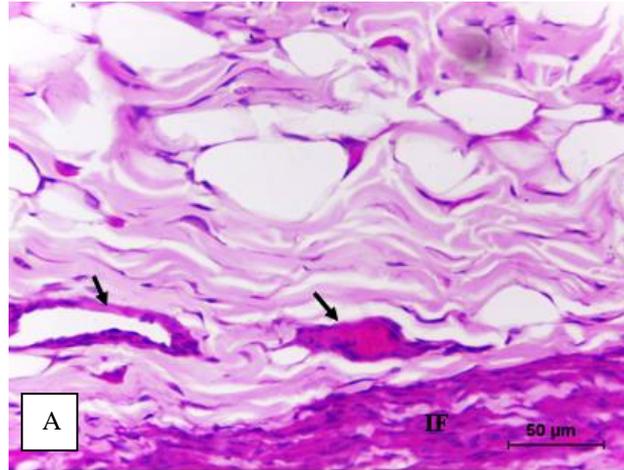


Figura 18 – Fotomicrografia da área toracolombar dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta curta), fibroblastos (seta laranja) e presença de mastócitos (círculo preto) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.

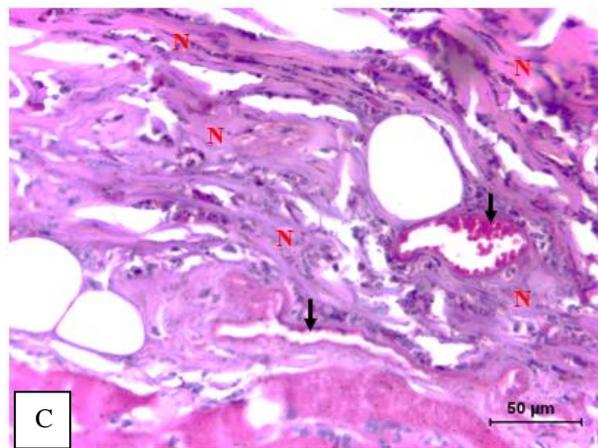
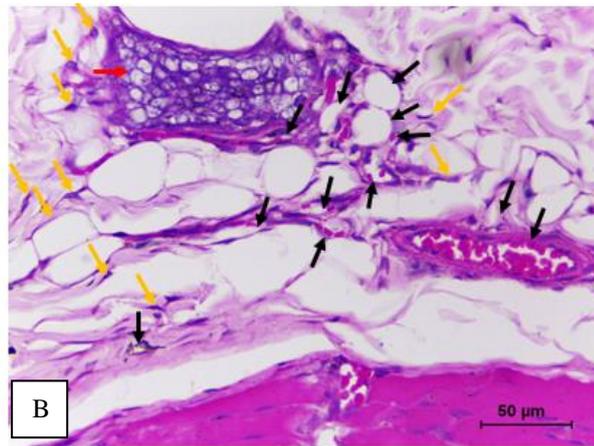
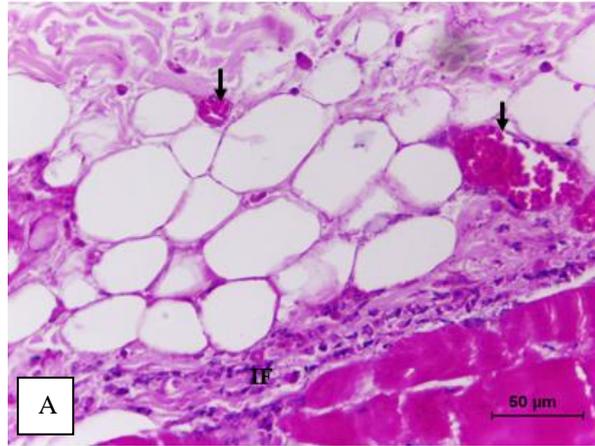


Figura 19 – Fotomicrografia da área lombosacral dos retalhos cutâneos coradas com Hematoxilina-Eosina. Presença de vasos sanguíneos (seta preta curta), glândula sebácea (seta vermelha), área de necrose (N), fibroblastos (seta laranja) e infiltrado leucocitário (IF) nos GCA (A), GC (B) e GT (C). Aumento de 50 micrômetros.

Tabela 4 – Médias de infiltrado leucocitário dos retalhos cutâneos dorsais dos ratos nos grupos estudados.

Médias – Infiltrado Leucocitário			
Grupos	Porção cervicotorácica	Porção toracolombar	Porção lombosacral
GCA	0,50 ($\pm 0,83$) ^{aA}	1,50 ($\pm 0,83$) ^{aA}	1,66 ($\pm 1,03$) ^{aA}
GC	0,33 ($\pm 0,51$) ^{aA}	2,16 ($\pm 0,75$) ^{aB}	2,16 ($\pm 1,69$) ^{aB}
GT	0,16 ($\pm 0,40$) ^{aA}	1,83 ($\pm 0,75$) ^{aB}	2,16 ($\pm 0,75$) ^{aB}

Médias seguidas por letra minúscula igual nas colunas e letras maiúsculas iguais na linha não se diferem entre si pelo teste Tukey com significância $p < 0,05$. Os valores são expressos em média \pm DP, $n = 6$ por grupo. Comparação dos grupos: GCA, GC e GT. Teste ANOVA, pós-teste Tukey.

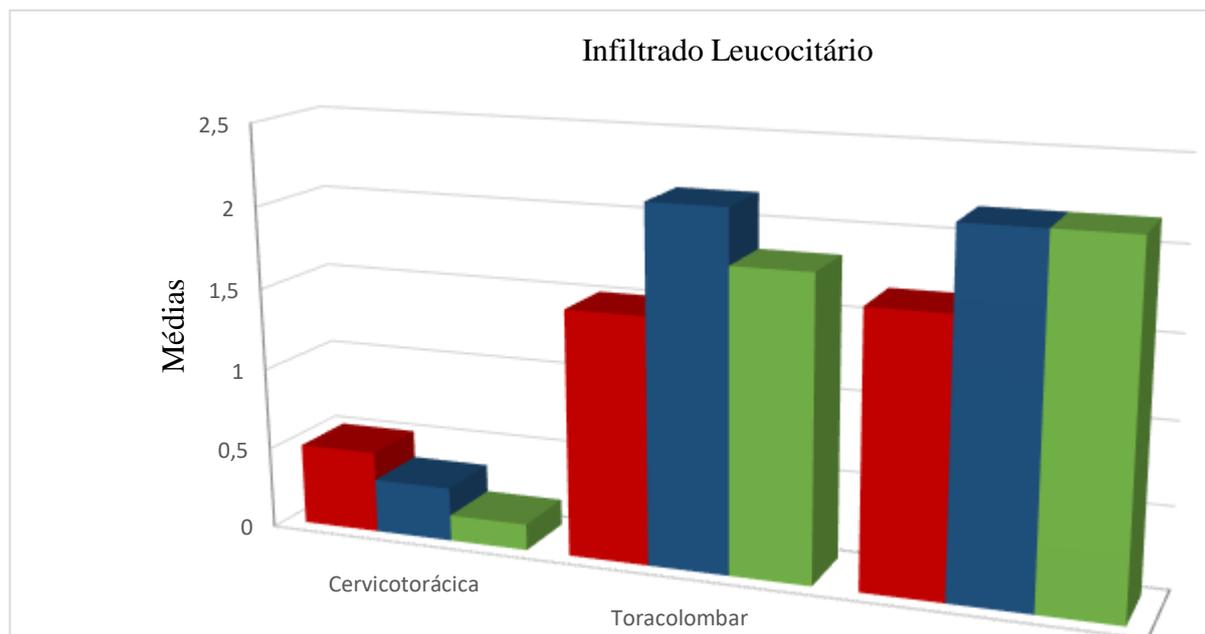


Figura 20 – Gráfico demonstrativo das médias de infiltrado leucocitário das regiões cervicotorácica, toracolombar e lombosacral dos GCA, GC e GT.

5.3. Análise dos Termogramas

5.3.1. Avaliação quantitativa

No exame quantitativo dos termogramas obtidos nos dias D0-A, D0-B, D4 e D8, as médias térmicas dos quadrados inseridos ($0,040 \text{ m}^2$) na região de confecção dos retalhos foram comparadas nos grupos e entre os grupos nos diferentes tempos (Figuras 21, 22, 23 e 24). Os resultados dos testes estatísticos demonstraram que houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tempos D0-A, D0-B, D4 e D5 dentro dos próprios grupos. As maiores médias obtidas se encontraram no tempo após a tricotomia (D0-A) e as menores médias foram registradas logo após a confecção dos retalhos (D0-B). Os momentos D0-A e B mostraram significância nas diferenças das médias. Os dias D4 e D8 não tiveram diferença significativa na radiação infravermelha captada independentemente do grupo, entretanto, demonstraram diferença significativa quando comparados com os tempos D0-A e D0-B (Tabela 5) (Figura 25).

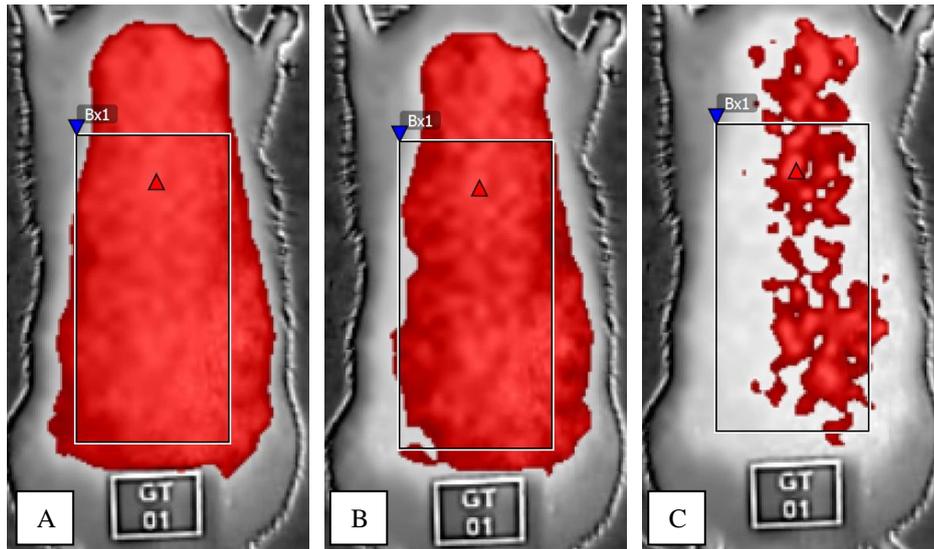


Figura 21 – Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar logo após a tricotomia (D0-A) para confecção do retalho cutâneo. Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).

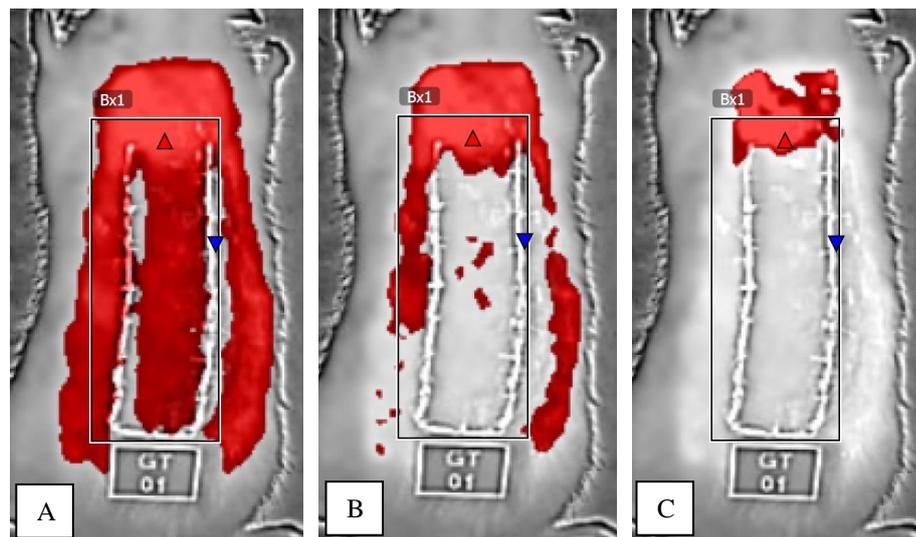


Figura 22 – Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar logo após a confecção do retalho cutâneo (D0-B). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).

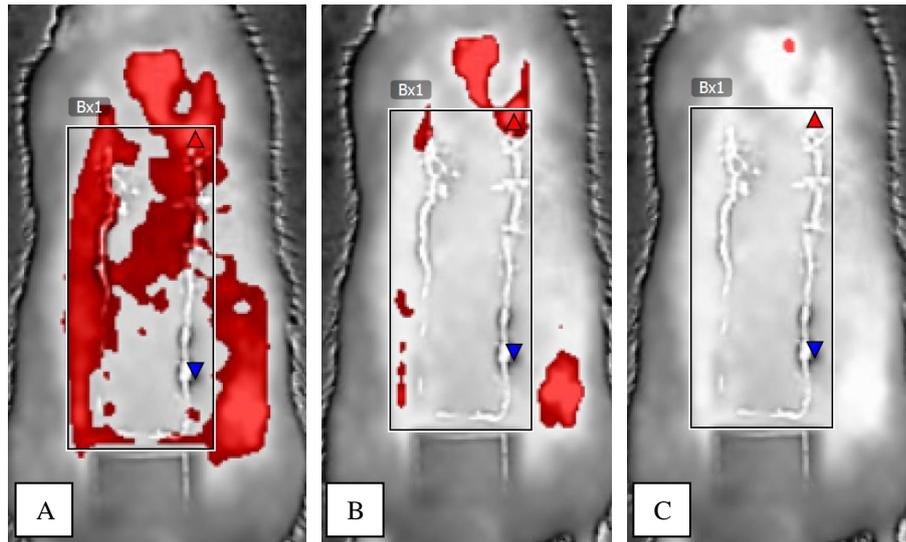


Figura 23– Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar no 4º dia após a confecção do retalho cutâneo (D4). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).

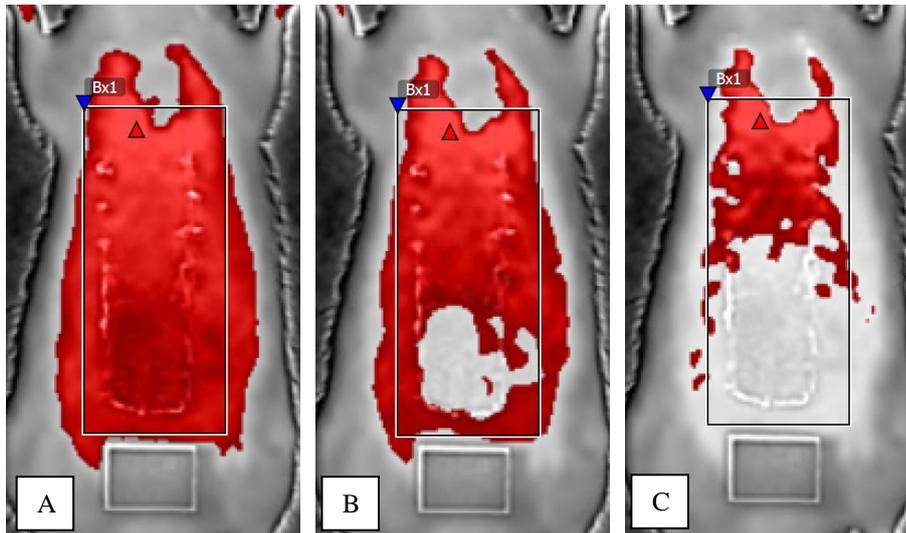


Figura 24 – Termogramas com área delimitada para cálculo da média térmica da região em rato Wistar no oitavo dia após a confecção do retalho cutâneo (D8). Alarme acionado para destacar em vermelho a captação da emissão de radiação infravermelha a partir de 35°C (A), 36°C (B) e 37°C (C).

Tabela 5 – Comparação das médias das variações térmicas registradas nos grupos estudados em diferentes tempos.

Médias das variações térmicas				
Grupos	D0-A	D0-B	D4	D8
GCA	36,6 ($\pm 0,8$) ^{aA}	30,2 ($\pm 1,4$) ^{bB}	34,0 ($\pm 1,8$) ^{aBC}	34,9 ($\pm 0,9$) ^{abC}
GC	36,1 ($\pm 0,5$) ^{aA}	30,7 ($\pm 0,8$) ^{bB}	34,6 ($\pm 1,0$) ^{aC}	34,0 ($\pm 0,9$) ^{abC}
GT	36,9 ($\pm 0,3$) ^{aA}	31,8 ($\pm 1,4$) ^{bB}	34,9 ($\pm 0,7$) ^{aC}	34,4 ($\pm 0,8$) ^{abC}

Pós tricotomia (D0-A); Pós cirúrgico imediato (D0-B); Reavaliação sob anestesia (D4); Eutanásia (D8). Médias seguidas por letra minúscula igual nas colunas e letras maiúsculas iguais na linha não se diferem entre si pelo teste Tukey com significância $p < 0,05$. Os valores são expressos em média \pm DP, n = 6 por grupo. Comparação dos grupos: GCA, GC e GT. Teste *Repeated Measures* ANOVA, pós-teste Tukey.

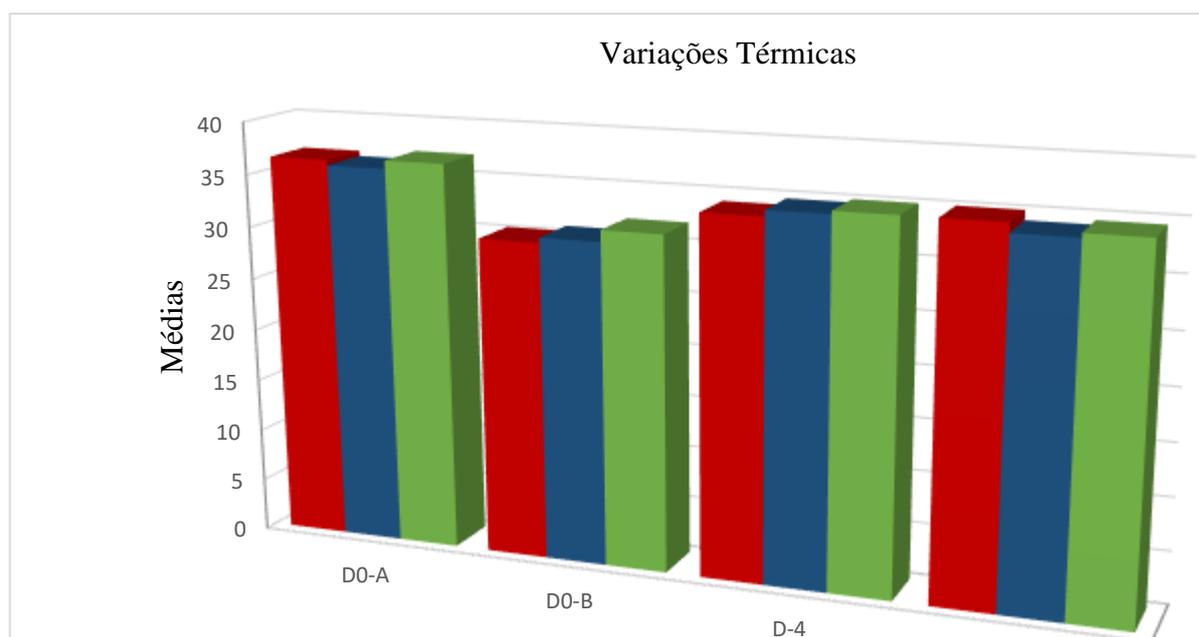


Figura 25 – Gráfico demonstrativo das médias das variações térmicas nos tempos D0-A, D0-B; D-4 e D-8 dos GCA, GC e GT.

5.3.2. Avaliação qualitativa

As análises qualitativas dos tempos D0-A, D0-B, D4 e D8, onde utilizou-se um padrão de alarme para todos os grupos, com temperaturas de 35°C, 36°C e 37°C, baseando-se nas captações térmicas na região de confecção dos retalhos logo após a tricotomia, mostraram que quanto mais aumentamos o valor do alarme, menor é a região destacada em vermelho, ou seja, menor é a área com característica de maior emissão de radiação infravermelha. De acordo com essas variações observamos que após a confecção do retalho o padrão de emissividade mudou, apresentando nos tempos (D0-B, D4 e D8) uma coloração mais avermelhada da borda do retalho e porção cervicotorácica, área do pedículo, e, em oposto, a parte lombosacral do retalho, região de maior necrose, apresentou uma coloração mais acinzentada, ou seja, com menor temperatura. Percebe-se também que o momento D8 quando comparado ao D4, possui uma retomada ou um aumento de temperatura em região cervicotorácica e toracolombar dos retalhos cutâneos (Figuras 19, 20, 21 e 22).

Nas avaliações qualitativas da área de retalho cutâneo nos momentos D1, D2, D3, D5, D6 e D7, utilizando a opção Lava da paleta de cores, mostrou que houve uma significativa queda na emissividade da radiação infravermelha nas primeiras 24 horas que sucederam a cirurgia (D1), quando comparado com os demais tempos. Essa mudança na emissividade só foi registrada em D1, não se repetindo nas 24 horas pós anestesia para reavaliação (D5). Entre as primeiras 48 e 72 horas pós cirurgia (D2 e D3), foram registradas áreas com maior intensidade de coloração amarela e laranja, demonstrando que nesses tempos houve mais emissividade térmica (Figura 26). Em contrapartida, os momentos seguintes D5, D6 e D7, apesar de mostrarem boa área de coloração amarela e laranja (cores “quentes”) na porção cervicotorácica dos retalhos, também apresentou aumento das tonalidades roxa e azul (cores “frias”) na região lombosacral e toracolombar dos retalhos, indicando queda de temperatura dessas áreas.

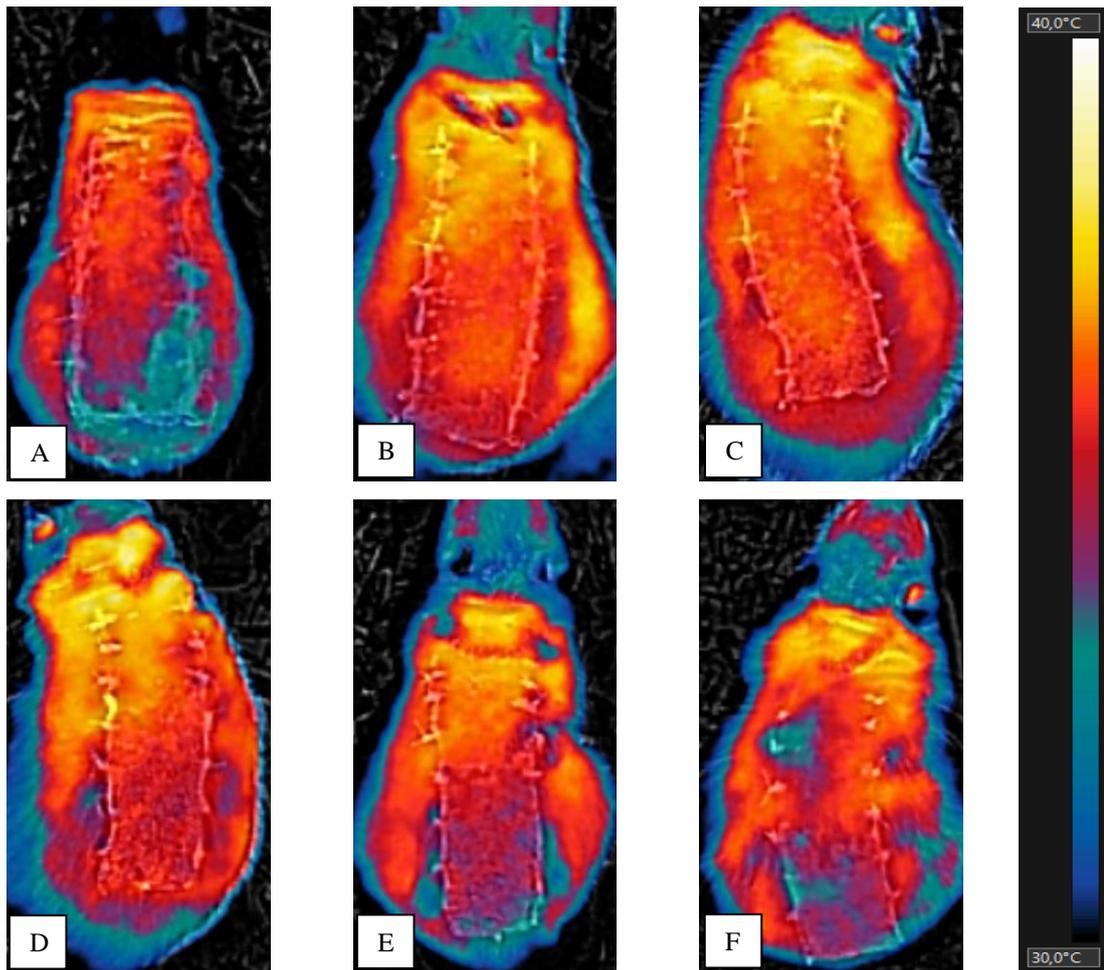


Figura 26 – Termogramas usando a opção Lava do programa FLIR® tools com áreas mais quentes em tonalidade amarela e laranja e com menor temperatura em tons roxos e azulados. Observa-se a queda da temperatura em toda a área do retalho e principalmente na porção lombosacral (D1) (A). A retomada da temperatura é vista dos momentos D2 e D3 (B e C). A temperatura da área toracolombar e lombosacral do retalho volta a cair no momento D5 (D) e continua em queda nos tempos seguintes D6 e D8 (E e F), destacando cada vez mais a parte lombosacral do retalho.

6. DISCUSSÃO

Diversas pesquisas experimentais testam fármacos alopáticos e fitoterápicos, além de várias outras modalidades terapêuticas, com intenção de diminuir a necrose tecidual e melhorar a neoangiogênese, estimulando assim, a reparação dos tecidos e aumentando a sobrevivência de retalhos cutâneos, principalmente em sua porção lombosacral.

O animal usado no presente experimento foi o rato Wistar, pelo baixo custo, facilidade de aquisição e manuseio, fácil acomodação e padronização quanto ao sexo, idade e peso, maior resistência à manipulação experimental, agressões operatórias e processos infecciosos,

fisiologia cicatricial bem conhecida, como também pelo fato do espécime ser bem aceito como modelo experimental internacionalmente. Além disso, eles apresentam índice de mortalidade baixo. Possuem facilidade quanto à anestesia, podendo ser intramuscular, inalatória, intraperitoneal ou intravenosa (COOLEU; GOULD, 1987). Os ratos do presente estudo foram todos machos, pois o ciclo estral das fêmeas interfere diretamente no processo de cicatrização, entretanto, em trabalhos futuros, serão realizadas comparações entre os sexos dos ratos Wistar albinos quanto à cicatrização de feridas cutâneas. Não se observou processos irritativos, alérgicos ou inflamatórios de responsabilidade do veículo da pomada utilizada.

Ao todo, 18 animais foram incluídos no estudo e divididos em três grupos. Não houve diferença significativa nas médias de peso corporal entre os espécimes dos diferentes grupos. O peso foi predeterminado para facilitar a aquisição de uma amostra mais homogênea.

O modelo de retalho cutâneo dorsal em ratos foi experimentado e descrito por McFarlane (1965) e reproduzido e modificado por Admson (1967). Estudos usando retalhos com irrigação intrínseca, possibilidade de elevação de grandes áreas e pouca probabilidade de necrose vêm sendo realizados. Já outros, buscam as mudanças na microcirculação para impedir a necrose quando o comprometimento tecidual circulatório já está evidente (PAVLETIC, 1998; ESTEVÃO, 2008). Acevedo e Bogado et al. (2002) estudaram o retalho de base caudal e observaram um aumento da pressão capilar devido ao retorno venoso dificultado. Em 2006, Acevedo e Bogado et al., experimentaram o modelo de retalho cutâneo dorsal cranial. Em nossa pesquisa, o modelo de retalho cutâneo foi do tipo randômico ou ao acaso de base cranial.

Há dificuldade em se determinar a área do retalho cutâneo randômico devido ao aporte sanguíneo ao acaso, que pode aumentar a possibilidade de isquemia e necrose. Os vasos do pedículo serão responsáveis pelo aporte sanguíneo do retalho. A princípio, os retalhos cutâneos possuíam 1:1 de comprimento e largura. Com o avanço dos estudos, modificou-se a área do retalho de acordo com a irrigação da região a ser estudada (FERREIRA, 1995). Em nossa pesquisa, o retalho cutâneo de 8 cm de comprimento por 2,5 cm de largura foi escolhido para avaliar os efeitos do retorno venoso dificultado, e estudar a necrose, revascularização e alterações histológicas.

Diversas pesquisas foram realizadas utilizando-se ratos e retalhos cutâneos em várias dimensões e regiões com a intenção de estudar a área de necrose. Almeida et al. (2004) observaram necrose em 47,99% em retalhos de 8 cm de comprimento por 2 cm no grupo controle. Acevedo-Bogado et al (2006) tiveram 45,90% de necrose também no grupo controle com retalhos de 7 cm de comprimento por 2 cm de largura. Estevão (2008) teve em sua

pesquisa 37,33% de necrose no grupo controle absoluto usando retalhos de 8 cm de comprimento por 3 cm de largura. Nos estudos de Gorgulu (2016), a média percentual da área de necrose em retalhos cutâneos com pedículo cranial foi de 54,54%. Nakamura (2020) estudou o uso de óleo de girassol ozonizado em retalhos cutâneos de base cranial com 10 cm de comprimento por 3 cm de largura e observou 62,82% de necrose no grupo não ozonizado e 50,82% no grupo ozonizado. Nosso estudo apresentou média de necrose macroscópica de 10,2 cm² (51%) no grupo controle absoluto (sem tratamento) e foi observado diferença estatística entre o grupo GCA comparado com GC e GT (GCA > GC e GT). Entretanto, não foi verificada diferença significativa entre os GC e GT. Essas variações de necrose nos mais variados tamanhos de retalhos cutâneos dorsais demonstram que há sim uma correlação entre o tamanho do retalho e a necrose sofrida, entretanto, não sendo esse o fator único determinante. Estudos mais aprofundados da avaliação prévia dos principais vasos que nutrem a área de retalho devem ser realizados, pois a não secção desses vasos pode interferir positivamente na região de necrose tecidual.

A contagem dos vasos sanguíneos neoformados foi determinada pelo método quantitativo (PAZZINI et al., 2017). A quantificação de pequenos capilares neoformados em HE é uma técnica simples, com custo diminuído e de fácil reprodução. Em nossa pesquisa, houve diferenças significativas entre as médias de novos vasos quando comparamos a área cervicotorácica e toracolombar dos retalhos com a lombosacral em todos os grupos. Foi observado diferença na quantidade de vasos sanguíneos nas diferentes porções do GCA (cervicotorácia > toracolombar > lombosacral). Apesar do GT apresentar a maior média de números de vasos, não se verificou relevância estatística da pomada de *Anthurium affine* Schott na angiogênese dos retalhos cutâneos.

A presença de maior grau de infiltrado inflamatório e edema foi observado nas regiões toracolombar e lombosacral dos GC e GT. As médias maiores podem ser justificadas pela presença de células em processo de necrose, onde há maior ação fagocitária das mesmas. Mesmo não havendo significância estatística entre os grupos controle e tratado, observou-se maior quantidade de infiltrado inflamatório na região lombosacral do GT, o que pode estar relacionado com o efeito cicatricial do extrato de *A. affine* Schott nos retalhos cutâneos, mantendo-os mais viáveis nos tempos de reparação do tecido.

Mesmo algumas pesquisas dando ênfase à presença de flavonoides como principal componente fitoquímico do “milho de urubu” (CARRICONDE, 1996; TOMBOLATO, 2000; CROAT, 2004; VEIGA JUNIOR, 2008; NOMURA et al., 2012), estudos revelaram a presença de outros componentes além dos flavonoides, como taninos, alcalóides e saponinas. Os taninos

identificados se enquadraram entre os denominados taninos catéquicos, cuja presença geralmente confere à planta certo grau de toxicidade. Mas, alguns taninos podem apresentar propriedades com ações cicatrizantes, antidiarréica, bactericida e hemostática (ALONSO, 2008). Neste aspecto, não podemos desconsiderar as influências climáticas e do solo de onde os espécimes empregados neste estudo foram retirados. Os vegetais, normalmente, tendem a acomodar os seus componentes bioquímicos conforme os desafios de adaptação que o espécime enfrenta em seu respectivo nicho ecológico. Seja como for, este resultado sugeriu cautela na formulação de expedientes para fins

A pomada fitoterápica utilizada no estudo foi composta de dois emolientes (lanolina e vaselina) que ajudam na hidratação da pele. A adição do extrato hidroalcolico foi capaz de estimular a angiogênese, mostrando maior número de vasos neoformados no GT. Um melhor aspecto de sobrevida dos retalhos no GC e GT também se deve a ação hidratante da base que compôs as pomadas quando comparado com os retalhos do GCA. No presente estudo, usou-se a fórmula farmacêutica pomada, por possuir absorção mais lenta, com maior tempo de ação e maior permanência na superfície da pele quando comparada com formulações feitas à base de cremes (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; BORDALO, 2004; NETO-JÚNIOR, 2016; BRASIL, 2019). O extrato hidroalcolico de *A. affine* Schott foi escolhido para compor a pomada, pois as folhas de milho de urubu, quando submetidas à hidrodestilação, não apresentaram presença de óleo significativo, não sendo possível a “olho nu”, após condensação, identificar mistura heterogênea com duas fases, água e óleo.

As avaliações da termografia infravermelha quantitativa demonstraram que as maiores médias térmicas, ou seja, emissão de radiação eletromagnética aumentada, foram observadas em todos os animais dos grupos no momento pós tricotomia (D0-A), não havendo diferenças significativas entre elas. Isso se explica pelo fato da pele se encontrar íntegra, sem ter havido injúrias capazes de alterar a dinâmica circulatória da região (BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ, 2014). As menores médias de temperatura se encontraram no momento D0-B, logo após a confecção do retalho cutâneo. A ferida dérmica cirúrgica é uma injúria tecidual e, inicialmente, está correlacionada com a fase exsudativa do processo cicatricial, que envolve coagulação sanguínea, a chamada fase trombocítica e processo inflamatório. Essa fase promove vasoconstrição seguida de uma vasodilatação, com aumento do fluxo sanguíneo, extravasamento de plasma com eritrócitos, movimentação leucocitária e hiperemia, porém a consequência seguinte é uma mudança na viscosidade do sangue, tornando-o mais viscoso, e a circulação mais lenta, devido à agregação plaquetária e ativação dos sistemas de coagulação, o que acaba em hipóxia local, podendo apresentar trombos, diminuindo assim a temperatura (RODRIGUES et al., 2001; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010; PEREIRA, 2013), já que a

circulação sanguínea cutânea é a maior responsável pela emissividade de radiação infravermelha pelo organismo (BASILE, 2012; VAINIONPÄÄ, 2014).

Já entre os tempos D4 e D8, não houve diferença significativa nas temperaturas registradas independentemente do grupo. Entretanto, quando comparados ao D0-A, as médias térmicas se mostraram menores. Isso também é explicado pelo fato de a injúria tecidual ter alterado a dinâmica circulatória da região. Quando correlacionamos os mesmos momentos (D4 e D8) com o D0-B, observamos um aumento significativo das médias térmicas. O aumento de temperatura e a permanência desse aumento nos tempos estudados pode estar relacionado ao processo inflamatório que se instala logo após a lesão cutânea, ainda na fase exsudativa. Nessa fase, constam eventos inflamatórios, com predominância de fagocitose pelas células granulocíticas, polimorfonucleares e mononucleares, caracterizando-se como fase granulocítica e macrofágica (RODRIGUES et al., 2001; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010). Então, somado à vasodilatação, temos a alta atividade celular, fatores quimiotáxicos e concentração de ATP, fatores que elevam a temperatura local, o que nos faz lembrar que o calor é uma das consequências do processo inflamatório (ISSEROFF; DAHLE, 2011).

Nas análises qualitativas dos termogramas nos tempos D0-A, D0-B, D4 e D8, podemos observar as variações circulatórias com cada momento distinto, como já correlacionado no parágrafo anterior. No D0-A notamos uma grande área vermelha que com o aumento da escala de temperatura no alarme, vai se tornando menos visível, mesmo assim, existe uma homogeneidade na circulação do sangue na região hígida. Em seguida, D0-B, verificamos uma perda dessa homogeneidade, principalmente nos seguimentos de corte do retalho cutâneo, fase de coagulação sanguínea. Nas imagens seguintes desse mesmo momento, vemos que a área com maior temperatura é a base cervicotorácica do retalho, região que contém o pedículo. No D-4, passado a fase exsudativa, fica evidente o comprometimento circulatório instalado. A fase seguinte é a proliferativa, que tende a ser bem rápida nas feridas adequadamente coaptadas, é caracterizada pelos processos de granulação, contração e epitelização. A granulação é a formação de compostos capilares angiogênicos e colágeno. O próximo evento iniciado da cicatrização é a contração, onde ocorre o fechamento espontâneo das feridas cutâneas (MODOLIN; BELILACQUA, 1985; DE NARDI et al., 2004). Após o fechamento das feridas, a fase de remodelamento se instala, onde ocorre diminuição da celularidade e angiogênese, e maturação das fibras colágenas, dando maior resistência a área. Nesse modelo experimental as fases cicatriciais ocorrem de forma pronunciada nas bordas da lesão coaptada. No centro do retalho, os eventos bioquímicos e

circulatórios instalados devido ao baixo aporte sanguíneo interferem na resposta tecidual levando ao processo de necrose de todo o tegumento.

O último registro é o D-8, antes da eutanásia, onde podemos observar uma retomada da homogeneidade da temperatura, seguida por uma área necrótica bem delimitada e base do retalho com pedículo bem demarcadas. No final dos 8 dias PO a eventual área de necrose já se encontra definida e o processo de angiogênese e formação de neovascularização a partir do leito e da área perimetral do retalho já estão instalados (Ferreira, 1995).

Em nosso estudo, observamos que não houve diferença qualitativa nos termogramas gerados com os ratos anestesiados (alarme de 35°C a 38°C) e não anestesiados (paleta Lava, intervalo térmico entre 30 e 40°C), mostrando homogeneidade da área de retalho, entretanto, não se pode diferenciar se essa igualdade térmica é normal ou proveniente do processo inflamatório instalado.

Sobre a homogeneidade qualitativa das áreas registradas, com os ratos anestesiados e sem anestesia, sugerimos que outros estudos sejam realizados, onde não haja injúria tecidual, e que a avaliação térmica cutânea seja feita com o animal não anestesiado e anestesiado com doses diferentes dos fármacos.

A termografia infravermelha é uma tecnologia promissora de exame imagiológico que pode complementar as modalidades de exames de imagem existentes. O uso na medicina veterinária deve ser melhor explorado, principalmente no que diz respeito aos processos inflamatórios, por ser um método avaliativo não invasivo, indolor, não ionizante e sem necessitar o uso de sedativos. Por ser uma tecnologia relativamente nova, uma das limitações encontradas é a comparação de amostra com outros métodos de exame, tais quais ultrassonografia doppler. Mais estudos devem ser realizados com o uso da termografia infravermelha, com espécies diferentes e números amostrais maiores, para que a técnica possa ocupar seu lugar dentre os exames de imagem.

7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos podemos concluir que a pomada composta pelo extrato hidroalcolico das folhas de *Anthurium affine* Schott a 2,3% no tratamento de injúrias cutâneas em ratos Wistar não favoreceu o processo cicatricial. Entretanto, outros estudos devem ser conduzidos avaliando concentrações diferentes do extrato para comparação dos resultados. O exame termográfico mostrou ser um método avaliativo promissor no

acompanhamento da perfusão e reperfusão sanguínea, inflamação e necrose dos retalhos cutâneos, gerando informações rápidas e de fácil leitura e comparação.

8. REFERÊNCIAS

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ACEVEDO-BOGADO, C. E.; BINS-ELY, J.; ACAMPORA, A. J. d'; NEVES, R. d'E. Efeito da hialuronidase na sobrevida de retalhos cutâneos em ratas. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 17, p. 14-16, 2002.

ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gás chromatography/mass spectroscopy**. Carol Stream: Allured Publishing Corporation, 1995. 468p.

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIO I. J. L. D.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008. DOI: <<http://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300023>>.

ÁGUILA, B.; MENÉNDEZ, R.; GONZÁLEZ, C.; FERNÁNDEZ, D. Extracto acuoso de *Calendula officinalis*, estudio preliminar de sus propiedades. **Revista Cubana de Plantas Medicinale**. 2000; 5(1): 30- 31.

ALCOFORADO-FILHO, F. G.; SAMPAIO, E. V. S. B.; RODAL, M. J. N. Florística e fitossociologia de um remanescente de vegetação caducifólia espinhosa arbórea em Caruaru, Pernambuco. **Acta Botanica Brasilica**, v. 17, n. 2, p. 287-303, 2003.

ALMEIDA-JÚNIOR, E. B.; PIMENTEL, R. M. M.; ZICKEL, C. S. Flora e formas de vida em uma área de restinga no litoral norte de Pernambuco, Brasil. **Revista de Geografia**, Recife: UFPE – DCG/NAPA, v. 24, n. 1, 2007.

ALMEIDA, K. G.; FAGUNDES, D. J.; MANNA, M. C. B.; MONTERO, E. F. S. Ação do dimetil-sulfóxido na isquemia de retalhos randômicos de pele em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, p. 48-657, 2004.

ALONSO, J. R. **Fitomedicina: curso para pro-fissionais da área da saúde**. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2008.

ALVES, G. S. P.; POVH, J. A. Estudo etnobotânico de plantas medicinais na comunidade de Santa Rita, Ituiutaba – MG. **Biotemas**, v. 26, n. 3, p. 231-242, 2013. DOI: <<http://doi.org/10.5007/2175-7925.2013v26n3p231>>.

AMARANTE, C. B.; MÜLLER, A. H.; MÜLLER, R. C. S.; OLIVEIRA, D. J.; LINS, A. L. F. A.; PRADO, A. F.; DOLABELA, M. F. Estudo farmacognóstico, fitoquímico e citotóxico do extrato etanólico e frações obtidos do caule de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 2, p. 60-65, 2011.

ANBAR, M.; GRATT, B. M.; HONG, D. Thermology and facial telethermography. Part I: History and technical review. **Dentomaxillofac Radiol**, 27(2): 61-67, 1998.

ANSEL, H. C.; PPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. São Paulo: Ed. Premier, 2007.

ARAÚJO, A. K. L. **Aspectos morfológicos do processo de cicatrização induzido por *Ouratea* sp.** 2010. 177f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

ARAÚJO, J.M.A. **Química de Alimentos**– Teoria e Prática – Óleos Essenciais. Ed. Impr. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 1995.

AUTIO, E.; HEISKANEN, M-L.; MONONEN, J. Thermographic evaluation of the lower critical temperature in weanling horses. **Journal of Applied Animal Welfare Science**. 2007, 10: 207-216.

AUTIO, E.; NESTE, R.; AIRAKSINEN, S.; HEISKANEN, M-L. Measuring the heat loss in horses in different seasons by infrared thermography. **Journal of Applied Animal Welfare Science**. 2006, 9: 211-221.

BALANDRIN, M. F.; KLOCKE, E. S. W.; BOLINGER, W. H. Natural plants chemicals: Sources of Industrial and Medicinal Materials. **Science**, v. 228, p. 1154-1160, 1985.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, 2005.

BALDAN, C. **Ação do laser vermelho de baixa potência na viabilidade de retalhos cutâneos randômicos em ratos**. 2005. 46 p. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BANZATTO, D. A.; KRONKA, S. N. **Experimentação agrícola**. Jaboticabal: FUNEP, 2006.

BARIS, R.; KANKAYA, Y.; OZER, K.; KOCER, R. G.; BEKTAS, C. I.; KARATAS, A.; ASTARCI, H. M. The effect of microneedling with a roller device on the viability of random skin flaps in rats. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 131, n. 5, p. 1024-1034, 2013.

BARRAL, S. M.; ARAÚJO, I. D.; VIDIGAL, P. V. T.; MAYRINK, C. A. C.; CARVALHO, F. G.; MATIAS, G. N. Effects of sildenafil on the viability of random skin flaps. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 2011; 26(4): 314-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502011000400012>.

BARATTA, M. T.; DORMAN, H. J. D.; DEANS, S. G.; FIGUEIREDO, A. C.; BARROSO, J. G.; RUBERTO, G. Antimicrobial and antioxidant properties of some commercial essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v.13, n.4, p.235-244, 1998.

BAR-SELA, A. The history of temperature recording form antiquity to the present. In: ALBERNATHY, M.; UEMATSU, S. **Medical Thermology**. Georgetown University Medical Center, 1-5, 1986.

BASILE, R. C; BASILE, M. T.; FERRAZ, G. C.; PEREIRA, M. C.; QUEIROZ-NETO, A. Equine inflammatory process evaluation using quantitative thermografic methodology. **Ars Veterinária**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 077-081, 2010.

BASILE, R. C. **Metodologia de avaliação e análise de termografia em equinos**. 2012. (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jotobicabal, São Paulo.

BIN, C.; DINGSHENG, L.; LEYI, C.; BIN, L.; YUTING, L.; LIREN, W.; ZHIJIE, L. Beneficial effects of Xuebijing injection on random skin flap survival in rats. **Journal of Surgical Research**, v. 196, n. 2, p. 421-426, 2015.

BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; GRECA, F. H.; PAULA, J. B.; CHIN, E. W. K.; SANTOS, E.A.A.; STALHSCHMIDT, F.L. Effect of buflomedil on ischemic skin flaps: experimental study in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 15, p. 1-7, 2000.

BORDALO, O. Dermatites de contatos por excipientes de medicamentos tópicos. **Boletim Informativo GPEDC**, v. 8, p. 7-11, 2004.

BOSQUEIRO, C. M.; GUIMARÃES, C.; FERRAZ, C. R. C.; BAJAY, H. M. **Manual de tratamento de feridas**. Campinas: UNICAMP, 1999.

BOWERS, S.; GANDY, S.; ANDERSON, B.; RYAN, P.; WILLARD, S. Assessment of pregnancy in the late-gestation mare using digital infrared thermography. **Theriogenology**. 2009; 72: 372-377.

BOYCE, P. C.; CROAT, T. B. The Überlist of Araceae, Totals for Published and Estimated Number of Species in Aroid Genera. (2021 onwards) <<http://www.aroid.org/genera/180211uberlist.pdf>>. Acessado em 20 de julho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. v. 1, 6 ed. 874 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Brasília: Ministério da Saúde, 2012, 2 ed. 224 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 2 ed. 223 p. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.

BRICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Clínica de pequenos animais. In: ____BIRCHARD, S.J.; SMEAK, D.D. **Exertos cutâneos selecionados e técnicas reconstrutivas**. São Paulo: Ed. Roca, 1998. p. 398-403.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 117, supl. 7, p. 12S-34S, 2006.

BULHÕES, A. A. V. C. **Estudo do processo de reparo tecidual de feridas cutâneas em ratos tratados com alecrim da chapada (*Lippia gracilis* Schauer) em pomada**. 2018. 80p. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

BURAS, J. Mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemic-reperfusion injury. **International Anesthesiology Clinics**. 2000; 38(1):91-109.

CAMPOS, A. C.; GROTH, A. K.; BRANCO, A. B. Assessment and nutritional aspects of wound healing. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 3, p. 281-288, maio 2008.

CAMPOS, E. B. P.; YOSHIDA, W. B. O papel dos radicais livres na fisiopatologia da isquemia e reperfusão em retalhos cutâneos: modelos experimentais e estratégias de tratamento. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 3, n. 4, p. 357-366, 2004.

CAMPOS, M. M.; MACHADO, F. S.; PEREIRA, L. G. R. Pecuária leiteira de precisão: utilização da termografia infravermelho na produção e reprodução animal. **Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária – EMBRAPA**, Juiz de Fora, MG, 2018. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1094402/pecuaria-leiteira-de-precisao-utilizacao-da-termografia-infravermelho-na-producao-e-reproducao-animal>>. Acessado em: 18 nov. 2019.

CANDIDO, L. C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: SENAC, 2001.

CAO, B.; WANG, L.; LIN, D.; CAI, L.; GAO, W. Effects of lidocaine on random skin flap survival in rats. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. 53-58, 2015.

CARRICONDE, C.; MORES, D.; FRITSCHEN, M.V.; CARDOZO JÚNIOR, E. L. **Plantas medicinais e plantas alimentícias**. Olinda: Centro Nordestino de Medicina Popular. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Pernambuco, v. 1, p. 45-47, 1996.

CASTRO, H.; PARADA, F. Evaluación del efecto protector contra la oxidación lipídica de fracciones obtenidas a partir del pericarpio de tomate de árbol (*Solanum betaceum* sendtn). **Revista Colombiana de Química**. 2017, 46(2): 17-23.

CHACUR, M. G. M.; SOUZA, C. D.; ANDRADE, I. B.; BASTOS, G. P.; DEAK, F. L. G.; SOUZA, M. G. R.; CORNACINI, G. F.; MARQUES JÚNIOR, A. P. Aplicações da termografia por infravermelho na reprodução animal e bem-estar em animais domésticos e silvestres. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 40, n. 3, p. 88-94, 2016.

CHAVES, M. E. A.; FREIRE, A. T. F.; ANDRADE, R. M.; PINOTTI, M. Termografia e cicatrização de feridas cutâneas. **Mecânica Experimental**, v. 26, p. 11-16, 2016.

CHRISTOPHERSON, K.; HROMAS, R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses. **Stem Cells Journals**, v. 19, p. 388-396, 2001.

CLEMENTINO, W. K. L.; LINS, J. G. G.; AZEVEDO, A. S. Uso da termografia infravermelha como auxílio diagnóstico de neoplasia mamária canina. **Revista Principia**, n. 43, 2018.

COELHO, M. A. N.; SOARES, M. L.; CALAZANS, L. S. B.; GONÇALVES, E. G.; ANDRADE, I. M.; PONTES, T. A.; SAKURAGUI, C. M.; TEMPONI, L. G.; BUTURI, C.; MAYO, S. **Araceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015.

COELHO, M. A. N.; TEMPONI, L. G.; CAMELO, M. C.; MAYO, S. J.; PIMENTA, K. M.; PONTES, T. A.; ANDRADE, I. M. **Anthurium in Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2020. <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB4912>>. Acessado em 20 de julho de 2021.

COLE, T. C. H.; CAMELO, M. C.; COELHO, M. A. N. Filogenia das ARACEAE – **Principais Aráceas**. 2020. <<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.13851.76969/1>>.

COLLINS, M. **Medieval herbals: the illustrative traditions**. London, Toronto: The British Library, University of Toronto Press, 2000.

COSTA, M. S.; PINFILDI, C. E.; GOMES, H. C.; LIEBANO, R. E.; ARIAS, V. E.; SILVEIRA, T. S.; FERREIRA, L. M. Effect of low-level laser therapy with output power of 30 mW and 60 mW in the viability of a random skin flap. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 28, n. 1, p. 57-61, 2010.

CRAVEIRO, A. A.; QUEIROZ, D. C. Óleos essenciais e química fina. **Química nova**, v.16, n. 3, p.224-228, 1992.

CROAT, T. B. **History and current status of systematic research with Araceae**. St. Louis: Missouri Botanical Garden, 2004. 299 p.

CZAPLA, N.; TOKAJ, M.; FALKOWSKI, A.; PROWANS, P. The use of thermography to desing tissue flaps – experimental studies on animals. **Videosugery and Other Miniinvasive Techniques**, 9(3):319-328, 201, 2014. DOI: 10.5114/wiitm.2014.44056

DALL-AGNOL, M. A.; NICOLAU R. A.; LIMA C. J.; MUNIN E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tis sue repair in diabetic rats. **Lasers in Medical Science**, p. 909-16. 2009.

DA MOTA, D. S. C.; SICURO, F. L.; RESENDE, A. C.; DE MOURA, R. S.; BOTTINO, D. A.; BOUSKELA, E. Effects of açai and cilostazol on skin microcirculation and viability of TRAM flaps in hamsters. **Journal of Surgical Research**, v. 228, p. 253-262, 2018.

DE-NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUZA, R. S.; BAUDI, D. L. K.; CASTRO, J. H. T. Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos

essenciais, vitamina A e E, lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2004.

DIPIETRO, L. A.; POLVERINI, P. J.; RAHBE, S. M.; KOVACS, E. J. Modulation of JE/MCP-1 expression in dermal wound repair. **American Journal of Pathology**, 1995, v. 146, p. 868-875.

DUNBAR, M. R.; MACCARTHY, K. A. Use of infrared thermography to detect signs of rabies infection in raccoons (*Procyon lotor*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 2006, 37: 518-523.

ESTEVEZ-JUNIOR, I.; MASSON, I. B.; FERREIRA, L. M.; LIEBANO, R. E.; BALDAN, C.; GOMES, A. C. Topical administration of hydralazine hydrochloride on the viability of random skin flaps in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, p.164-167, 2005.

ESTEVÃO, L. R. M., SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; GUIMARÃES, E. C.; CÂMARA, C. A. G.; EVÊNCIO-NETO, J. Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaíba. **Pesquisa Agropecuária brasileira**, Brasília, v. 44, n. 4, p. 406-412, 2009.

ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R. S.; MENDONÇA, F. S.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of the topical administration of copaiba oil ointment (*Copaifera langsdorffii*) in skin flaps viability of rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 28, n. 12, p. 863-869, 2013a.

ESTEVÃO, L. R. M.; MENDONÇA, F. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E. G.; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 28, n. 3, p. 202-209, 2013b.

ESTEVÃO, L. R. M.; NETO JÚNIOR, J. C. S.; CANESSO, M. C. C.; ALMEIDA, C. P.; PINTO, P. V. A.; RACHID, M. A.; EVÊNCIO-NETO, J. Avaliação do fluxo sanguíneo de feridas cutâneas em camundongos tratadas com pomadas contendo óleo essencial de aroeira a 10%. In: XIV Simpósio de Pós-Graduação (SIMPÓS), 2013, Recife. **Anais...Recife: XIII JEPEX-UFRPE**, 2013c.

ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J.P.; SIMÕES, R. S.; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; SILVA, R. M. G.; MENDONÇA, F. S.; EVÊNCIO-NETO, J. Mast cell concentration and skin wound contraction in rats treated with Brazilian pepper essential oil (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 30, p. 289-295, 2015.

ESTEVÃO, L. R. M.; SIMÕES, R. S.; CASSINI-VIEIRAI, P.; CANESSO, M. C. C.; BARCELOS, L. S.; RACHID, M. A.; CÂMARA, C. A. G.; EVÊNCIO-NETO, J. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 726-735, 2017.

EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. **Histologia Veterinária de Dellmann**. 6 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2012.

FARIA, E. T. N. **Avaliação fitoquímica, toxicológica, cicatrizante e antimicrobiana de frutos e sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart. (Leguminosae)** - (Tese de Doutorado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Biociência Animal, Recife, PE, 2017. 84 f.

FERREIRA, D. F. Análises estatísticas por meio do SISVAR para Windows versão 4.0. In: _____ REUNIÃO ANUAL DA REGIÃO BRASILEIRA DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE BIOMETRIA, 45. 2000, São Carlos. **Anais...** São Carlos: UFSCar, 2000. p. 255-25.

FERREIRA, K. D.; ÁVILA FILHO, S. H.; BERTOLINO, J. F.; SILVA, A. F.; VULCANI, V. A. S. Termografia por infravermelho em medicina veterinária. **Enciclopédia Biosfera**, 2016. DOI: 10.18677.

FONSECA, M. C. M. Epamig pesquisa, produção de plantas medicinais para aplicação no SUS. **Espaço para o produtor**, Viçosa, 2012.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L.; SEIM III, H. B.; WILLARD, M. D.; CARROLL, G. L. **Small animal surgery**. Saint Louis: Mosby, p. 1314, 2008.

FOWLER, D. Principales of wound healing. The compend continued education. In: HARARI, J. **Surgical complications and wound healing in the small animal practice**. p. 1-32, 1993.

FRANCIS, A.; BAYNOSA, R. C. Hyperbaric oxygen therapy for the compromised graft or flap. **Advances in Wound Care**. 2017; 1;6(1):23-32. Doi:10.1089/wound.2016.0707.

FRANCO, N. H.; GERÓS, A.; OLIVEIRA, L.; OLSSON, I. A. S.; AGUIAR, P. ThermoLabAnimal – A high-throughput analysis software for non-invasive thermal assessment of laboratory mice. **Physiology & Behavior**, 207, p. 113–121, 2019.

FRIESENECKER, B.; TSAI, A. G.; INTAGLIETTA, M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. **International Journal of Microcirculation: Clinical & Experimental**. v. 15, p. 17-21, 1995.

FUMAGALI, E.; GONÇALVES, R. A. C.; MACHADO, M. F. P. S.; VIDOTI, G. J.; OLIVEIRA, A. J. B. Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 8, p. 627-641, 2008.

GABRIEL, J.; BRANCO, C. A.; FERREIRA, A. P.; RAMALHÃO, C.; VARDASCA, R.; CLEMENTE, M. P. **Termografia imagem médica e síndromes dolorosas**. 1. ed. Lisboa: Lidel, 2017.

GAO, W.; QIAO, X.; MA, S.; CUI, L. Adipose-derived stem cells accelerate neovascularization in ischaemic diabetic skin flap via expression of hypoxia-inducible factor-1 α . **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 15, n. 12, p. 2575-2585, 2011.

GARCIA, E. F. V. **Impressão termográfica na detecção de claudicação em cães**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2013.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em Cores**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 96 p.

GOTTLIEB, O. R.; SALATINO, A. Função e evolução de óleos essenciais e de suas estruturas secretoras. **Ciência Cultura**, v. 39, n. 8, p. 707-716, 1987.

GRANATO, E. M.; GRANATO, M. M.; GERENUTTI, M.; SILVA, M. G.; FERRAZ, H. O.; VILA, M. M. D. C. Prospecção fitoquímica da espécie vegetal *Trixis antimenorrhoea* (Schrank) Kuntze. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, p. 130-135, 2013.

GUIDO, M.; FAGUNDES, D. J.; YNOUYE, C. M.; PONTES, E. R.; TAKITA, L. C.; SIUFI, G. Apoptotic effects of inositol hexaphosphate on biomarker Itp3 in induced colon rat carcinogenesis. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 2008; 23(2):57-64.

GUIMARÃES, M. V. T. M.; MOREIRA, G. H. G.; ROCHA, L. P.; REPKA, G. C. D. Ação da l-arginina na evolução de retalhos cutâneos de ratos sob exposição à nicotina. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, v. 40, n. 1, p. 49-54, 2013.

GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia Dermato-funcional**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2002.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13ª ed. GEN Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. Brasil. 2017.

HAIGH, A.; CLARK, B., REYNOLDS, L.; MAYO, S. J.; CROAT, T. B.; LAY, L.; BOYCE, P. C.; MORA, M.; BOGNER, J.; SELLARO, M.; WONG, S. Y.; KOSTELAC, C.; GRAYUM, M. H.; KEATING, R. C.; RUCKERT, G.; NAYLOR, M.F.; HAY, A. 2009. **CATE Araceae**. <<http://www.catearaceae.org?view=bcc49ad9-1602-4521-954e-a72293480ac1>>. Acessado em 20 de julho de 2021.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HAM, A. W.; CORMACK, D. H. **Histologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. 35 p.

HAR, M. J. Defining the Role of Hyperbaric Oxygen Therapy as an Adjunct to Reconstructive Surgery. **Surgical Clinics of North America**. 2020; Vol. 100(4): 777-85. Doi: 10.1016/j.suc.2020.04.003.

HERNANDEZ, E. M. M.; RODRIGUES, R. M. R.; TORRES, T. M.; ZUCOLOTO, A. D.; OLIVEIRA, C. D. R.; EGITO, E. S. T.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G. Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. In: Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. **Anais...** 2017. p.465.

HERSON, M. R.; KAMAMOTO, F.; FERREIRA, M. C. Cicatrização de feridas. In: GAMA RODRIGUES, J. J.; MACHADO, M. C. C. R.; RASSLAN, S. (Ed.). **Clínica Cirúrgica**. Barueri, SP: Manole, cap. 9, p. 121-129, 2008.

HICKMAN JR, C. P.; ROBERTS, L. S.; LARSON, A. **Princípios Integrados de Zoologia**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

HIGAKI, T.; TAKIGAWA-IMAMURA, H.; AKITA, K.; KUTSUNA, N.; KOBAYASHI, R.; HASEZAWA, S.; MIURA, T. Exogenous cellulase switches cell interdigitation to cell elongation in a RIC1-dependent manner in *Arabidopsis thaliana* cotyledon pavement cells. **Plant Cell Physiol**, v. 58, p. 106-119. 2017.

HOSNUTER, M.; BARBUÇU, O.; KARGI, E.; ALTINYAZAR, C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. **Annals of Plastic Surgery**. 2003; 50(4):398-402.

HOVINEN, M.; SIIVONEN, J.; TAPONEN, S.; HÄNNINEN, L.; PASTELL, M.; AISLA, A-M.; PYÖRÄLÄ, S. Detection of clinical mastitis with the help of a thermal camera. **Journal of Dairy Science**. 2008; 91: 4592-4598.

HULIN, V.; MATHOT, A. G.; MAFART, P.; DUFOSSÉ, L. Les propriétés antimicrobiennes des huiles essentielles et composés d'arômes. **Sciences des Aliments**, v. 18, p. 563-582, 1998.

İNCE, B.; BILGEN, F.; GÜNDEŞLIOĞLU, A. Ö.; DADACI, M.; KOZACIOĞLU, S. Use of systemic *Rosmarinus officinalis* to enhance the survival of random-pattern skin flaps. **Balkan medical journal**, v. 33, n. 6, p. 645, 2016.

INFERNUSO, T.; LOUGHIN, C. A.; MARINO, D. J.; UмбаUGH, S. E.; SOLT, P. S. Thermal Imaging of Normal and Cranial Cruciate Ligament-Deficient Stifles in Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 39, p. 410-417, 2010.

ISAAC, C.; LADEIRA, P. R. S.; REGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina São Paulo**, v. 89, n. 34, p. 125-131, 2010.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, E. A.; STEVENS, P. F.; DONOGHUE, M. J. **Sistemática Vegetal: Um Enfoque Filogenético**. 3 ed. São Paulo: Artmed, 2009.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KERRIGAN, C. L.; DANIEL, R. K. Critical ischemia time and failing skin flap. **Plastic and Reconstructive Surgery** 1982;69:986.

KIM, H. J.; XU.; CHANG, K. C.; SHIN, S. C.; CHUNG, J. I.; KANG, D.; KIM, S. H.; HUR, J. A.; CHOI, T. H.; KIM, S.; CHOI, J. Anti-inflammatory effects of anthocyanins from black soybean seed coat on the keratinocytes and ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. **Microsurgery**, v. 32, n. 7, p. 563-570, 2012.

KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.1464 p.

KUNNAVATANA, S. S.; QUAN, S. Y.; KOCH, R. J. Combined effect of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine on fibroblast proliferation. **Archives Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery**. 2005; 131(9):809-14.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN. J. L.; KANING, J. L. Teoria e Prática na indústria Farmacêutica. Lisboa, **Fundação Calouste-Guilberkian**. 20 ed. v. 2, 1517 p. 2001.

LEIBOVICH, S. J.; ROSS, R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. **American Journal of Pathology**, v. 78, p. 71-100, 1975.

LEVET, T.; MERTENS, A.; DEVISSCHER, L.; DUCHATEAU, L.; BOGAERT, L.; VLAMINCK. L. Distal limb cast sores in horses: Risk factors and early detection using thermography. **Equine Veterinary Journal**. 2009; 41: 18-23.

LIEBANO, R. E.; FERREIRA, L. M.; SABINO NETO, M. Modelo experimental para estimulação elétrica nervosa transcutânea em retalho cutâneo randômico isquêmico em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 54-59, 2003.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinical Dermatology**, Miami, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.

LIMA, É. R.; SILVA, R. A. D.; PEREIRA, G. M.; MOREIRA, F. G. L.; SILVA, A. N. E.; LICHSTON, J. E. *Anthurium affine* schott (araceae): análise anatômica e histoquímica para identificação de estruturas secretoras. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v.11, n.2, p.92-98, 2020. DOI: <<http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2020.002.0011>>.

LOW, Q. E.; DRUGEA, I. A.; DUFFNER, L. A.; QUINN, D. G.; COOK, D. N.; ROLLINS, B. J.; KOVACS, E. J.; DIPIETRO, L. A. Wound healing in MIP-1alpha(-/-) and MCP-1(-/-) mice. **American Journal of Pathology**, v. 159, p. 457-463, 2001.

LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. **Stevens & Lowe's Human Histology**. 4. ed. Philadelphia: Ed. Elsevier, Mosby, 2015.

LUDWIG, N.; GARGANO, M.; LUZI, F.; CARENZI, C.; VERGA, M. Technical note: applicability of infrared thermography as a non invasive measurement of stress in rabbit. **World Rabbit Science**. 2007; 15: 199-206.

LUNA, J. G. Efeito do extrato hidroalcoólico de *Anthurium affine*, Schott “milho de urubu” em modelos experimentais para estudo de dermatite em camundongos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 2017.

LUNA, J. G.; SOUZA, D. M. B.; JIMENEZ, G. C.; SILVA NETO, J. F.; EVÊNCIO NETO, J. Análises fitoquímicas em extrato das folhas de *Anthurium affine* Schott (milho de urubu). **Medicina Veterinária** (UFRPE), v. 10, n. 1-4, 2016.

LYNCH, M.; KIRKWOOD, R.; MITCHELL, A.; DUIGNAN, P.; ARNOULD, J. P. Y. Prevalence and significance of an alopecia syndrome in Australian fur seals (*Arctocephalus pusillus doriferus*). **Journal of Mammalogy**. 2011; 92: 342-351.

MACHADO, B. F. M. T.; FERNANDES-JÚNIOR, A. Óleos essenciais: aspectos gerais e usos em terapias naturais. **Cadernos Acadêmicos**, v.3, n.2, p. 105-127, 2011.

MANDELBAUM, S. M.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, 78(4):393-400, 2003.

MARTIGNAGO, C. C. S.; TIM, C. R.; ASSIS, L.; NEVES, L. M. G.; BOSSINI, P. S.; RENNO, A. C.; PARIZOTTO, N. A. Comparison of two different laser photobiomodulation protocols on the viability of random skin flap in rats. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 5, p. 1041-1047, 2019.

MARTY, B. A. M. **Aplicações da termografia por infravermelho em medicina veterinária**. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade Anhanguera Educacional, Leme, SP, 2017.

MAYO, S. J.; BOGNER, J.; BOYCE, P. C. **The genera of Araceae**. London: Royal Botanical Garden, 1997.

McGOWAN, N. E.; SCANTLEBURY, D. M.; MAULE, A. G.; MARKS, N. J. Measuring the emissivity of mammal pelage. **Quantitative Infrared Thermography Journal**, 2018.

MELO, S. R. **Estudo crítico de mastocitomas caninos e avaliação termográfica de técnicas de anaplastia**. (Tese de Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2017.

MENON, D. N.; TEIXEIRA, L.; PAUROSÍ, N. B.; BARROS, M. E. Effects of heparin and hyperbaric oxygenation on necrosis reduction in an animal model for degloving injuries. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. 2017; 44(1): 64-71.

MOTA, A. K. R.; LACERDA, M. A.; ALEIXO, G. A.; ANDRADE, L. S. S.; COELHO, M. C. C. O. Integração de retalhos de plexo subdérmico para o recobrimento de feridas traumáticas em membros de cães – Avaliação clínica. **Medicina Veterinária**, v. 6, n. 2, p. 1-9, 2012.

MUTOH, M. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. **Japanese Journal of Cancer Research** . v.91, p. 686-691, 2000.

NESBIT, R. D.; LAUB, D. R. Flaps. Random skin flaps. 2009. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/1284569-overview#a1>> Acessado em 10 de janeiro 2022.

NETO-JUNIOR, J.C.S. **Avaliação de feridas cutâneas em ratos tratados com creme à base de extrato de ameixa-do-mato (*Ximenia americana*) a 10%**. Recife, 2016. 174p. Tese (Doutorado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE.

NETO-JÚNIOR, J.C.Z.; ESTEVÃO, L.R.M.; FERRAZ, A.A.; SIMÕES, R.S.; VIEIRA, M.G.F.; EVÊNCIO-NETO, J. Ointment of *Ximenes americana* promotes acceleration of wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.34, n. 3, 2019.

NISHIOKA, M. A.; PINFILDI, C. E.; SHELIGA, T. R.; ARIAS, V. E.; GOMES, H. C.; FERREIRA, L. M. LED (660 nm) and laser (670 nm) use on skin flap viability: angiogenesis and mast cells on transition line. **Lasers in medical science**, v. 27, n. 5, p. 1045-1050, 2012.

NITZ, A. C.; ELY, J. B.; D'ACAMPORA, A. J.; TAMES, D. R.; CORREA, B. C. Estudo morfométrico no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos, usando: *Coronopu didymus* e *Calendula officinali*. **Arquivo Catarinense de Medicina**, v. 35, n. 4, 2006.

NOMURA, E. S.; FUZITANI, E. J.; JUNIOR E. R. D. Cultivo do antúrio. **Pesquisa e Tecnologia**, v. 9, n. 1, 2012.

NOMURA, R. H. C. **Estudos da aplicação da termografia em joelhos e colunas vertebrais de cães**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2015.

OLIVEIRA, I. V. P. M.; DIAS, R. V. C. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. **Acta Veterinária Brasília**, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012.

ORHAN, E.; AKA, İ. Ö.; YÜZBAŞIOĞLU, M.; YAVUZ, B.; BILENSOY, E.; UZ, A. K. The effect of *Arnebia purpurea* extract on the survival of random pattern skin flaps in rats. **The European Research Journal**, v. 4, n. 3, p. 152-156, 2018.

ORHAN, E.; AKA, İ. Ö.; YÜZBAŞIOĞLU, M.; YAVUZ, B.; BILENSOY, E.; UZ, A. K. The Effect of *Quercus coccifera* L. Extract on the Necrosis of Random-pattern Skin Flaps in Rats. **Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni**, v. 57, n. 3, 2019.

OTTOBELLI, I. Estudo químico de duas plantas medicinais da amazônia: *Philodendron scabrum* k. Krause (araceae) e *Vatairea guianensis* aubl. (fabaceae). **Acta Amazônica**, v.41, p.393-400, 2011.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C.; NETTER, F. H. **Netter bases da histologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PAIM, M.; MACIEL, M.; WESCHENFELDER, S.; BERGMANN, G.; AVANCINI, C. Anti-*Echerichia coli* effect of *Hibiscus Sabdariffa* L. in a meat model. **Food Dcience and Technology**. 2017; 37(4): 647-650.

PAVLETIC, M. M. Enxertos pediculados. In: SLATTER, D. et al., **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 1º ed. Brás. São Paulo: Manole, 1998. p. 366-401.

PEREIRA, V. H. **Termografia como auxílio diagnóstico na medicina veterinária**. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, 2012.

PERRY, M. O. Oxygen free radical scavengers in acute ischemia and reperfusion syndromes. In: Ernest CB, Stanley JC, editors. **Current Therapy in Vascular Surgery**. Philadelphia: B. C. Decker; 1991. p. 600-604.

PESSOA, W. S.; ESTEVÃO, L. R.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E.; MENDONÇA, F. D. E. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 2012; 27(10): 655-70.

PU, C. M.; LIU, C. W.; LIANG, C. J.; YEN, Y. H.; CHEN, S. H.; JIANG-SHIEH, Y. F.; CHIEN, C. L.; CHEN, Y. C.; CHEN, Y. L. Adipose-derived stem cells protect skin flaps against ischemia/reperfusion injury via IL-6 expression. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, p. 1353-1362, 2017.

RASO, G. M. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. **Life Sciences**. v. 68, p. 921-31, 2001.

RICARTE, A. R. F.; FAÇANHA, D. A. E.; COSTAL, L. DE M. Possibilidades na utilização da termografia infravermelha no diagnóstico reprodutivo de caprinos. **Acta Veterinária Brasileira**, v. 8, supl. 2, p. 380-384, 2014.

RIGUETTO, C. M. **Uso da termografia infravermelha na avaliação de pacientes com oftalmopatia de graves**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2018.

RING, E. F. J. Quantitative thermal imaging. **Clin Phys Physiol Meas** 11(A):87-95, 1990.

RING, E. F. J. The historical development of thermal imaging in medicine. **Rheumatology** 43(6): 800-802, 2004.

RIVIERE, J. E.; SPOO, J. W. Dermatofarmacologia: fármacos de ação local sobre a pele. In: ____ADMS, H.R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 906-922.

ROBERTO, J. V. B.; SOUZA, B. B. Utilização da termografia de infravermelho na medicina veterinária e na produção animal. **J Anim Behav Biometeorol**, v.2, n.3, p.73-84, 2014.

ROCHA, F. P.; FAGUNDES, D. J.; PIRES, J. A.; ROCHA, F. S. T. Efeito da oxigenação hiperbárica e da N-acetilcisteína na viabilidade de retalhos cutâneos em ratos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. 2011; 26(4):555-60. Doi: 10.1590/S1983-51752011000400003.

RODRIGUES, B. V. S. C. **Avaliação do efeito da microcorrente na reparação de feridas cutâneas em ratos**. In:____. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade de Cuiabá, 2017. p. 12-18. Disponível em: <<https://repositorio.pgsskroton.com.br/bitstream/123456789/10643/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Belle%20oficial.pdf>>. Acessado em: 22 out. 2019.

RODRIGUES, F. R.; CÂNDIDO, L. C.; ASSAD, L. G.; COSTA, M. C. A.; COUTINHO, V. L. Curativos em cirurgia. In: MARQUES, R. G. **Cirurgia: instrumental e fundamentos técnicos**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p.359-374, 2001.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

SAKUMA, C. H.; MATERA, J. M.; VALENTE, N. S. Estudo clínico sobre aplicação do retalho cutâneo pediculado em cirurgia oncológica no cão. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, p. 32-37, 2003.

SALIM, A. S. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis: a new approach. **The Archives of Surgery**, 126(9):1109-1114, 1991.

SALMI, A. M.; HONG, C.; FUTRELL, J. W. Preoperative cooling and warming of the donor site increase survival of skin flaps by the mechanism of ischaemic preconditioning: an experimental study in rats. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 33. p. 163-167, 1999.

SEPHEL, G. C.; WOODWARD, S. C. Reparação, regeneração e fibrose. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. Rubin, **Patologia: bases clinicopatológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 89-120, 2006.

SHIRINIDHI, S.; SOUMYA, B.; RUKMINI, J.; CHETHANA, K. B.; SHIV, K. Efficacy of calendula officinalis extract (Marigold flower) as antimicrobial agent against oral microbes: An invitro study in comparison with chlorexidine digloconate. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. 2017; 11(10): 5-10.

SILVA, F. S.; ALBUQUERQUE, U. P.; JÚNIOR, L. M. C.; SILVA LIMA, A.; NASCIMENTO, A. L. B.; MONTEIRO, J. M. Na ethnopharmacologica lassesment of the use of plants against parasitic diseases in humans and animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v.115, p.1332-1341, 2014. DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.036>>.

SILVA, L. A. **Aplicação de hidrogel de *Rhizophora mangle L.* na prevenção de necrose em retalhos cutâneos isquêmicos**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Morfotecnologia, Recife, 2020.

SILVA, A. R. **Tudo sobre aromaterapia**. São Paulo: Roca, 1998. 624 p.

SILVA, E. A. J. D.; SILVA, V. P. D.; ALVES, C. C. F.; ALVES, J. M.; SOUCHIE, E. L.; BARBOSA, L. C. D. A. Harvest time on the content and chemical composition of essential oil from leaves of guava. **Ciência Rural**, v.46, n. 10, p.1771-1776, 2016.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 Ed. Porto Alegre: UFRGS, 2010.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: UFSC, p. 1104. 2004.

SIQUI, A. C.; SAMPAIO, A. L. F.; SOUSA, M. C.; HENRIQUES, M. G. M. O.; RAMOS, M. F. S. Óleos essenciais - potencial antiinflamatório. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**, v.16, p.38-43, 2000.

SMITH, J. D.; PRIBAZ, J.J. Flaps. In:_____. **Plastic surgery indications, operations and outcomes**. Mosby, 2000, v. 1.

SOARES, E. B. de A. **Avaliação morfológica e morfométrica de feridas cutâneas em ratos wistar, tratadas com pomada composta por alecrim da chapada (*Lippia gracilis* Schauer) e aroeira (*Schinus terebinthifolius raddi*)**. Recife, 2019. 60 p. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE.

SOUZA, C. C. F. ***Anthurium affine*: Similaridade e Caracterização para o uso na Floricultura**. 2014. 62f. Dissertação (Mestrado em Melhoramento Genético de Palntas) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

SOUZA FILHO, M. V. P.; LEAL, P. R. A.; SBALCHIERO, J. C.; MARQUES, M. J. Efeitos do extrato de Ginkgo Biloba na sobrevida de retalhos cutâneos em ratos. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 17, p. 45-56, 2002.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2005.

STEKETEE, J. Spectral emissivity of skin and pericardium. **Physics in Medicine and Biology**. 1973; 18: 686- 694.

STRINGASCI, M. D. **Avaliação termográfica para a detecção de lesões cutâneas clinicamente semelhantes**. Tese de Doutorado, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, 2017.

TACANI, P. M.; LIEBANO, R. E.; PINFILDI, C. E.; GOMES, H. C.; ARIAS, V. E.; FERREIRA, L. M. Mechanical stimulation improves survival in random-pattern skin flaps in rats. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 36, n. 12, p. 2048-2056, 2010.

TAKAHASHI, L. S. A.; FARIA, R. T.; TOMBOLATO, A. F. C.; CUQUEL, F. L.; GROSSI, M. L. **Desenvolvimento de cultivares de antúrio IAC como plantas de vaso no norte do Paraná**. *Bragantia*, v.68, n.3, p.593-600, 2009.

TAKIKAWA, M.; SUMI, Y.; ISHIHARA, M.; KISHIMOTO, S.; NAKAMURA, S.; YANAGIBAYASHI, S.; HATTORI, H.; AZUMA, R.; YAMAMOTO, N.; KIYOSAWA, T. PRP&F/P MPs improved survival of dorsal paired pedicle skin flaps in rats. **Journal of Surgical Research**, v. 170, n. 1, p. e189-e196, 2011.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium compêndio de fitoterapia**. Curitiba: Herbarium, 1997. 317 p.

TOMBOLATO, A. F. C. Seleções IAC de Antúrios. **O Agrônomo**, v. 52, p 26-27, 2000.

TURNER, T. A. **Diagnosis and treatment of back pain in horses**. Proceedings of 16th Italian Association of Equine Veterinarians Congress, 157-160, 2010.

VAINIONPÄÄ, M. **Thermographic Imaging in Cats and Dogs Usability as a Clinical Method**. Dissertationes scholae doctoralis ad sanitatem investigandam, Universitatis Helsinkiensis, Helsinki, 2014.

VAINIONPÄÄ, M. H.; RAEKALLIO, M. R.; JUNNILA, J. J. T.; ANNA K HIELM-BJÖRKMAN, A. K.; SNELLMAN, M. P. M.; VAINIO, O. M. A Comparison of thermographic imaging, physical examination and modified questionnaire as an instrument to assess painful conditions in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 15(2), p. 124-131, 2012. DOI: 10.1177/1098612X12463926

VALDÉS, A.; RAMOS, M.; BELTRÁN, A.; JIMÉNEZ, A.; GARRIÓS, M. **State of the art of antimicrobial edible coatings for food packaging applications**. *Coating*. 2017; 7(56): 2-23.

VAN DEN BERG, M. E. **Plantas medicinais da Amazônia**. Contribuição ao seu conhecimento sistemático. Brasília, DF.: CNPq/MPEG, 1982. p. 145.

VEIGA JUNIOR, V.F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: Aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 308-313, 2008.

VEIGA JUNIOR, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

WAKATA, M.; SUGIMOTO, H.; IGUCHI, H.; NOMOTO, N.; KINOSHITA, M. Bupivacaine hydrochloride induces fiber necrosis and hydroxyl radical formation-dimethyl sulfoxide reduces hydroxyl radical formation. **Neurochem**, 26(7):841-844, 2001.

VITTI, A. M. S.; BRITO, J. O. Óleo essencial de eucalipto. **Documentos florestais**, v.17, p.1-26, 2003.

WEERD, L.; MERCER, J. B.; WEUM, S. Dynamic Infrared Thermography. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 38, p. 277-292, 2011.

WENDT, S. B. T. **Comparação da eficácia da calendula e do óleo de girassol na cicatrização por segunda intenção de feridas em pequenos animais**. Curitiba, 2005. 83 p. Dissertação (Mestrado Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Paraná-UFPR

WESTERMANN, S.; BUCHNER, H. H. F.; SCHRAMMEL, J. P.; TICHY, A.; STANEK, C. Effects of infrared camera angle and distance on measurement and reproducibility of thermographically determined temperatures of the distolateral aspects of the forelimbs in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 2013a; 242: 388-395.

WESTERMANN, S.; STANEK, C.; SCHRAMMEL, J. P.; ION, A.; BUCHNER, H. H. F. The effect of airflow on thermographically determined temperature of the distal forelimb of the

horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 5, p. 637-641, 2013b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/evj.12019>>. Acessado em: 22 out. 2019.

WILLIAMS, J.; MOORES, A. **Manual de feridas em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. 276 p.

WINSLOW, L. C.; KROLL, D. J. Herbs as medicines. **Archives of Internal Medicine**, Norfolk, v. 158, n. 20, p. 2192–2199, 1998.

WINSOR, T.; WINSOR, D. The noninvasive laboratory: History and future of thermography. **International Angiology**, 4(1): 41-50, 1985.

YANG, M.; SHENG, L.; LI, H.; WENG, R.; LI, Q. -F. Improvement of the skin flap survival with the bone marrow-derived mononuclear cells transplantation in a rat model. **Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery**, v. 30, n. 4, p. 275-281, 2010.

ZHANG, F.; OSWALD, T.; LIN, S. Vascular endothelial growth factor expression and effect of exogenous VEGF on survival of random flap in the rat. **Journal of Plastic Surgery**. 2003; 56(7):653-9.