

# Tratamento de ferida cirúrgica cutânea em ratos com óleo-resina de copaíba (*copaíba reticulata*)\*

## Treatment of surgical wounds in rats with copaiba oil-resin (*copaiba reticulata*)

Janaina Maria Xavier Corrêa,\*\* Priscila Carvalho Lima Rocha Soares,\*\*\* Ana Flávia Ribeiro Machado Michel,\*\*\*\*  
Ivan Bezerra Allaman,\*\*\*\*\* Osmar AlvesLameira,\*\*\*\*\* Mário Sérgio Lima de Lavor,\*\*\*\*  
Rosana Maria de Oliveira Clark,\*\*\*\* Elisângela Barboza Silva\*\*\*\*

### Resumo

Foi avaliada a atividade cicatrizante do óleo-resina de copaíba “*in natura*” em feridas cirúrgicas cutâneas induzidas em ratos. Setenta e dois ratos foram distribuídos em três grupos: Grupo Controle Negativo (GCN), Grupo Controle Positivo (GCP) e Grupo Óleo-resina de Copaíba (GOC). A avaliação da hiperemia por escore na macroscopia mostrou que a chance de um animal apresentar um grau de hiperemia baixo quando tratado com o óleo-resina de copaíba é 1,46 vezes maior que um animal tratado com ácidos graxos essenciais e 2,14 vezes maiores que a chance de um animal tratado com óleo mineral. Com relação ao infiltrado inflamatório na microscopia a probabilidade de ser menor ocorre no GOC em comparação com os GCN e GCP. Em relação ao tempo de reepitelização, a chance de um animal apresentar uma reepitelização mais lenta tratado com ácidos graxos essenciais é de 1,2 vezes a chance de um animal tratado com óleo-resina de copaíba. A análise histológica mostrou que o tecido cicatricial após o tratamento com óleo-resina de copaíba apresentou maior contração da ferida e conseqüentemente redução do tamanho da ferida visto pela aproximação de anexos da pele no corte histológico. Concluiu-se que o tratamento com óleo-resina de copaíba proporciona maior contração da ferida e aproximação dos anexos da pele.

**Palavras-chave:** cicatrização, epitelial, fitoterápico, reparo tecidual.

### Abstract

The healing activity of “*in natura*” oil-resin of copaiba resin was evaluated in cutaneous surgical wounds induced in rats. Seventy-two rats were divided into three groups: Negative Control Group (GCN), Positive Control Group (GCP) and Copaiba Oil-Resin Group (GOC). Evaluation of hyperemia by macroscopic score showed that the chance of an animal presenting a low degree of hyperemia when treated with copaiba oil-resin is 1.46 times higher than an animal treated with essential fatty acids and 2.14 times greater than the chance of an animal treated with mineral oil. With regard to inflammatory infiltrate under microscopy the probability of being smaller occurs in GOC compared to GCN and GCP. Regarding the time of re-epithelialization, the chance of an animal having a slower reepithelization treated with essential fatty acids is 1.2 times the chance of an animal treated with copaiba oil-resin. Histological analysis showed that cicatricial tissue after treatment with copaiba oil-resin presented greater contraction of the wound due to the approximation of skin attachments. It was concluded that the treatment with copaiba oil-resin provides greater contraction of the wound and approximation of the skin attachments.

**Keywords:** epithelial, issue repair, healing, phytomedicine.

### Introdução

A pele de mamíferos é composta pela derme, epiderme, tecido subcutâneo e anexos da pele como folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas (GONZALEZ et al., 2016). A cicatrização de feridas compreende os processos de coagulação sanguínea, inflamação, proliferação celular, remodelação da matriz extracelular e reepitelização (SORG et al., 2017; DIEGELMANN e EVANS, 2004; LAZARUS et al., 1994). O conhecimento dos

processos celulares e moleculares na cicatrização de feridas e também das estruturas deste tecido são fundamentais para influenciar o processo de reparo tecidual (LAZARUS et al., 1994).

As lesões em pele acontecem frequentemente e a cicatrização ocorre de maneira espontânea, porém muitos fatores podem influenciar o reparo tecidual levando a feridas crônicas (VELNAR et al., 2009; WANG et al., 2018). Tanto em humanos quanto em animais as lesões agudas e crônicas causam perda da

\*Recebido em 4 de janeiro de 2021 e aceito em 20 de dezembro de 2021.

\*\*PhD candidate in Animal Science at the State University of Santa Cruz (UESC), Ilhéus-BA, Brazil – janainamxc@yahoo.com.br.

\*\*\*Student of Veterinary Medicine at UESC.

\*\*\*\*Professor of the Department of Agricultural and Environmental Sciences of UESC.

\*\*\*\*\*Professor of the Department of Exact and Technological Sciences, UESC.

\*\*\*\*\*Researcher of Embrapa Amazônia Oriental, Belém-PA, Brazil.

qualidade de vida, debilidade e estresse (HAN e CEILLEY, 2017; BUDOVSKY et al., 2015; MARTINS et al., 2003; ALENCAR, 1992).

Na medicina humana e veterinária o tratamento de feridas constitui uma rotina frequente e importante para clínicos e cirurgiões. As pesquisas realizadas com fármacos e/ou fitoterápicos buscam opções para acelerar a cicatrização e aumentar qualidade do tecido cicatricial proporcionando bem estar e qualidade de vida aos pacientes (VEIGA e PINTO, 2002; MONTES et al., 2009).

A natureza proporciona milhares de plantas, das quais são extraídos extratos e óleos que possuem propriedades antimicrobianas (DIEFENBACH et al., 2017) e anti-inflamatórias (TEIXEIRA et al., 2017). Esses produtos são amplamente utilizados pela população e são uma opção para o tratamento de feridas (VELNAR et al., 2009).

O óleo-resina de copaíba é produzido por uma árvore do gênero *Copaifera*, da família Leguminosae, subfamília Caesalpinaceae. Essa árvore é encontrada principalmente na região amazônica, centro oeste e sudeste do Brasil (PIERI et al., 2009; GOMES et al., 2007).

A utilização deste óleo-resina para o tratamento de feridas por índios e ribeirinhos é relatada desde a colonização até os dias atuais. O conhecimento popular da utilização deste óleo-resina para auxiliar no reparo tecidual se expandiu e hoje ele é encontrado em farmácias por todo território nacional (YAMAGUCHI e GARCIA, 2012; LEANDRO et al., 2012).

O óleo-resina de copaíba é composto por ácidos diterpênicos e sesquiterpenos que são responsáveis pela atividade cicatrizante, anti-inflamatória, antinociceptiva e antimicrobiana (PAIVA et al., 2002; CAVALCANTE et al., 2005). As atividades farmacológicas desse óleo-resina têm sido atribuídas aos sesquiterpenos por estes estarem presentes em maior quantidade, porém todos os componentes atuam de maneira sinérgica (MASSON-MEYERS et al., 2013).

Desta forma, o objetivo desta pesquisa foi avaliar histologicamente e macroscopicamente a evolução de feridas em ratos tratadas com o óleo-resina de copaíba *in natura*.

## Material e Métodos

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) número 016/13 da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Foram utilizados 72 *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, machos hípidos pesando entre 150 e 250 g, provenientes da Estação de Recria e Manutenção de Animais de Laboratório da UESC. Os animais foram mantidos no Laboratório de Experimentação Animal no Hospital Veterinário da UESC em caixas de polipropileno de 1500 cm<sup>2</sup> forradas com maravalha. A temperatura do ambiente foi controlada (22 e 25°C) e fotoperíodo de 12 horas (claro e escuro). Foram alocados quatro animais em cada caixa e receberam ração peletizada própria e padronizada para a espécie e água *ad libitum*. Os animais passaram por um período de adaptação pré-experimental de uma semana.

O óleo-resina de *Copaiba reticulata* foi cedido pelo pesquisador Dr. Osmar Alves Lameira da Embrapa Amazônia Oriental, Belém, PA. O óleo-resina foi coletado no km 67 da Floresta Nacional do Tapajós, município de Belterra, Pará. A identificação da espécie foi realizada pelo Laboratório de Botânica da Embrapa Amazônia

Oriental e um exemplar da espécie vegetal foi depositado no Herbário IAN da mesma Instituição (Exsicata: 183939). O óleo-resina foi utilizado *in natura* para o tratamento das feridas, a tabela 1 demonstra a composição do óleo-resina de *Copaifera reticulata* Ducke.

**Tabela 1:** Porcentagem de compostos voláteis do óleo-resina de *Copaifera reticulata* Ducke

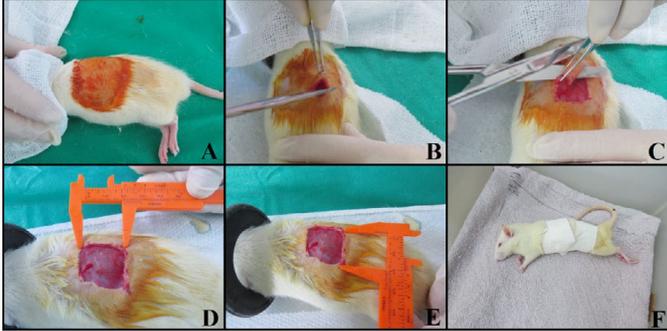
Constituintes %			
δ-elemeno	0,2	γ-curcumene	0,6
Ciclosativeno	0,9	β-selinene	4,9
α-copaene	0,5	α-selinene	3,1
β-elemene	3,3	(Z)-α-bisabolene	1,8
α-gurjunene	0,4	α-bulnesene	2,1
β-caryophyllene	37,6	β-bisabolene	13,9
Trans-α-bergamotene	9,3	β-curcumene	0,4
Aromadendrene	0,9	β-sesquiphellandrene	1,1
Eepi-β-santalene	0,1	(E)-γ-bisabolene	1,3
α-humulene + (E)-β-farnesene	5,3	Caryophyllene oxide	0,2
β-chamigrene	0,9	Epi-β-bisabolol	0,1
γ-gurjunene	0,6	β-bisabolol	0,2

Composição do óleo-resina de *Copaifera reticulata* Ducke determinada por cromatógrafo a gás pelo pesquisador Doutor Osmar Alves Lameira, Eng. Agr. Dr. Biotecnologia de Plantas, pesquisador da Embrapa Amazônia Oriental. Lab. Biotecnologia, Tv. Enéas Pinheiro, s/n, Belém, PA, CEP. 66095-100.

Os 72 ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos com 24 animais cada e receberam tratamento tópico nas feridas: Grupo controle negativo (GCN) a ferida cutânea foi tratada com 0,2 ml de óleo mineral (Laboratório Tayuyna Ltda.). Grupo controle positivo (GCP) a ferida foi tratada com 0,2 ml de ácidos graxos essenciais (Dersani. Laboratório Daudt Oliveira Ltda). O Grupo óleo-resina de copaíba (GOC) as feridas foram tratadas com 0,2 ml de óleo-resina de copaíba.

Para criação das feridas os animais foram pré-medicados (MPA) com cloridrato de tramadol (Laboratório Teuto) (5 mg/kg). Após quinze minutos foram submetidos a anestesia geral inalatória com halotano (Laboratório Cristália) em máscara numa concentração de 4 V% para indução anestésica. Para a manutenção da anestesia a concentração foi de 1,5 V% ou aquela concentração necessária para manter o animal em plano anestésico-cirúrgico. Com o animal anestesiado, foi realizada a tricotomia da região do flanco esquerdo e feita a antisepsia com iodo Povidine (Figura 1A) (PVPI 10%, KOP do Brasil indústrias farmacêuticas). Para criação de uma ferida cirúrgica (2x2 cm), a pele foi removida com auxílio de um bisturi, tesoura e pinça (Figuras 1B e 1C) deixando o subcutâneo e musculatura expostos e realizada a medição da ferida cirúrgica com paquímetro (Figuras 1D e 1E). Em seguida foram feitos curativos colocando apenas gaze sobre a ferida e a região foi envolvida com atadura para proteção da ferida (Figura 1F).

**Figura 1:** Fotografias mostrando a preparação do local da cirurgia e o curativo. A: antissepsia do local da cirurgia; B e C: confecção da ferida cirúrgica com o auxílio de tesoura e pinça; C e D: medição do tamanho da ferida cirúrgica com paquímetro; F: curativo com gaze, atadura e esparadrapo para proteção da ferida cirúrgica. Ilhéus, Bahia, 13 de janeiro de 2014.



O tratamento foi iniciado 24 horas após a criação da ferida e realizado durante 21 dias. Diariamente, os animais receberam tratamento das feridas por via tópica com 0,2 ml da substância correspondente ao seu grupo e os curativos com gaze e atadura eram refeitos. Nos dias três, sete, 14 e 21, as feridas de seis animais de cada grupo foram avaliadas e realizadas a eutanásia por aprofundamento anestésico com halotano. Em seguida a região da ferida com margem de tecido sadio foi coletada e conservada em formol a 10% por 24 horas.

Todos os animais tiveram as feridas cirúrgicas medidas com paquímetro pelo mesmo avaliador e fotografadas com câmera fotográfica (Canon Power shot 5X50 HS) no primeiro dia e nos dias três, sete, 14 e 21, para verificar a contração da ferida. As fotografias das lesões foram obtidas com a finalidade de demonstrar a evolução da cicatrização e também o tamanho da ferida com o passar dos dias e dos tratamentos. As fotografias foram sempre tiradas da mesma distância e mesmo foco pela mesma pessoa.

Para avaliação macroscópica do estado da ferida foi observado a hiperemia sendo tabulado em forma de escore: 0= ausente, 1= discreto, 2= moderado, 3= intenso.

O material foi processado conforme os métodos histológicos de rotina e confeccionados cortes histológicos de 4 µm de espessura com micrótomo Leica RM2245.

As lâminas para avaliação de infiltrado inflamatório, angiogênese e reepitelização foram coradas com hematoxilina e eosina (HE). Já as lâminas que foram utilizadas para mensuração do colágeno foram coradas com Picosirus Red.

As lâminas coradas com HE foram observadas em microscópio óptico de luz (Motic BA410). Levando em consideração o infiltrado inflamatório e reepitelização nos aumentos de 20 x e 10 x respectivamente. Foram observados quatro campos diferentes em cada lâmina no aumento de 40 x e contados os vasos sanguíneos em cada um deles. Os valores dos quatro campos de cada lâmina foram somados e a média foi usada para a análise estatística.

As lâminas coradas com Picosirus Red foram fotografadas em aumento de 20 x em um mesmo Fotomicroscópio (Leica DM2500) com a mesma intensidade de luz. As imagens foram salvas em

formato tiff para avaliação pelo programa Image J (que mede a intensidade da coloração), este programa quantifica o colágeno de acordo com a quantidade de pixels presente na imagem.

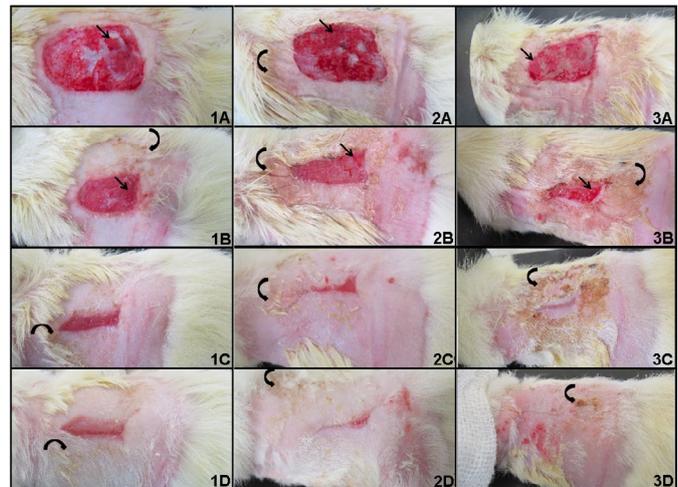
O delineamento do experimento foi o inteiramente ao acaso em esquema fatorial do tipo 4 x 3 (4 tempos e 3 grupos).

Para as variáveis quantitativas (contagem de vasos sanguíneos e mensuração do colágeno) foi feita análise de variância. Para as variáveis qualitativas (escore do infiltrado inflamatório e reepitelização) que se caracterizavam como do tipo multinominal ordinal, utilizou-se uma regressão logística considerando um modelo "odds" proporcional com o auxílio da função vglm do pacote VGAM versão 0.9-6 (YEE and WILD, 1996). O nível de significância adotado foi de 5%. Todas as análises foram feitas com o auxílio do R Core Team (2015).

## Resultados

Na avaliação macroscópica do terceiro dia, os animais de todos os grupos apresentavam as feridas hiperêmicas, com pontos hemorrágicos e algumas áreas pálidas (Figura 2: 1A, 2A, 3A). Ao sétimo dia observou-se tecido hiperêmico nos indivíduos de todos os grupos (Figura 2: 1B, 2B, 3B). No décimo quarto dia era evidente a redução do tamanho das feridas principalmente no GOC (Figura 2: 3C), mas ainda havia tecido de coloração avermelhado em todos os grupos (Figura 2: 1C, 2C). Aos 21 dias as feridas dos animais dos GCN e GCP estavam parcialmente cicatrizadas (Figura 2: 1D, 2D) e no GOC a cicatrização estava completa (Figura 2: 3D). Não foi observada secreção purulenta em nenhuma das feridas independentemente do tratamento durante os 21 dias.

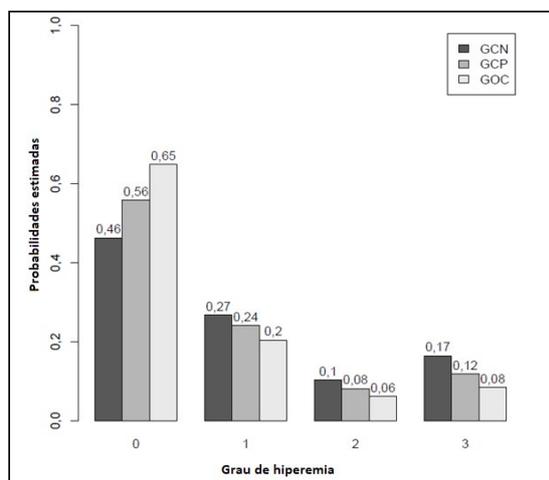
**Figura 2.** Fotografias mostrando a evolução macroscópica da cicatrização das feridas induzidas em ratos de acordo com o grupo de tratamento. Coluna 1 corresponde ao GCN; coluna 2 ao GCP e coluna 3 ao GOC. Imagens 1A, 2A, 3A: Três dias de tratamento; 1B, 2B, 3B: sete dias de tratamento; 1C, 2C, 3C: 14 dias de tratamento; 1D, 2D, 3D: 21 dias de tratamento. Notar que a cicatriz na imagem 3D é mínima devido a maior contração da cicatriz. Ilhéus, Bahia, janeiro de 2014.



Com 14 dias de tratamento o GOC possui as feridas com o tamanho menor do que as feridas do GCN ( $p = 0,01$ ) e semelhante ao GCP ( $p = 0,48$ ).

De acordo com a avaliação macroscópica do grau de hiperemia, realizada por escore, estatisticamente, o GOC apresentou a probabilidade de 65% de chance de sua hiperemia ser igual a zero. Os grupos GCN e GCP apresentaram respectivamente 56% e 46% a chance da hiperemia ser igual a zero (Figura 3). Em termos de chances, a cada três animais que forem tratados com óleo-resina de copaíba, dois destes animais apresentariam um grau de hiperemia, enquanto que apenas um apresentaria este grau de hiperemia se tratado com óleo mineral. Com relação aos ácidos graxos, a cada cinco animais tratados, dois deste iriam apresentar um grau de hiperemia zero, enquanto que três apresentariam este mesmo grau de hiperemia se tratados com óleo-resina de copaíba.

**Figura 3:** Probabilidades estimadas em função do grau de inflamação para cada grupo estudado.



Na avaliação microscópica com três dias de tratamentos os GCN e GCP apresentavam um infiltrado inflamatório intenso composto por macrófagos e neutrófilos, já no GOC era mononuclear intenso com macrófagos e linfócitos. Com sete dias os GCP e GOC apresentavam infiltrado inflamatório moderado com neutrófilos, macrófagos e linfócitos enquanto no GCN era intenso com predomínio de neutrófilos e macrófagos. Com 14 dias o infiltrado era leve com predomínio de linfócitos e macrófagos nos GCP e GOC, no GCN era moderado com predomínio de neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Com 21 dias o infiltrado inflamatório estava ausente no GOC e leve nos GCP e GCN. A tabela 1 demonstra a avaliação qualitativa do infiltrado inflamatório e reepitelização.

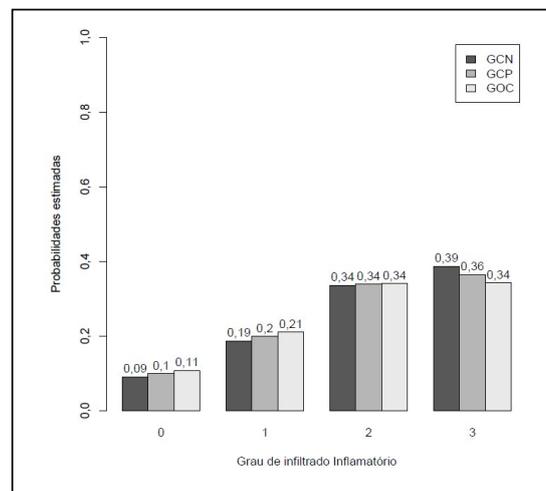
**Tabela 2:** Análise qualitativa em cada tempo com relação ao infiltrado inflamatório e presença de epitélio. UESC/ILHÉUS, 2014

Aspecto analisado	Infiltrado inflamatório			Presença de reepitelização		
	GCN	GCP	GOC	GCN	GCP	GOC
Tratamento						
3 dias	+++	+++	+++	-	-	-
7 dias	+++	+++	++	-	-	+
14 dias	++	++	+	++	++	+++
21 dias	+	+	-	+++	+++	+++

Infiltrado inflamatório: - ausente, + leve; ++ moderado; +++ intenso  
 Presença de reepitelização: - sem reepitelização; + reepitelização nas bordas; ++ com reepitelização desorganizado; +++ com reepitelização espesso e organizado.

O GOC apresentou uma probabilidade menor de ter um infiltrado inflamatório igual ao escore três (Figura 4), sendo que o GCN e GCP apresentam maior probabilidade de ter mais infiltrado inflamatório.

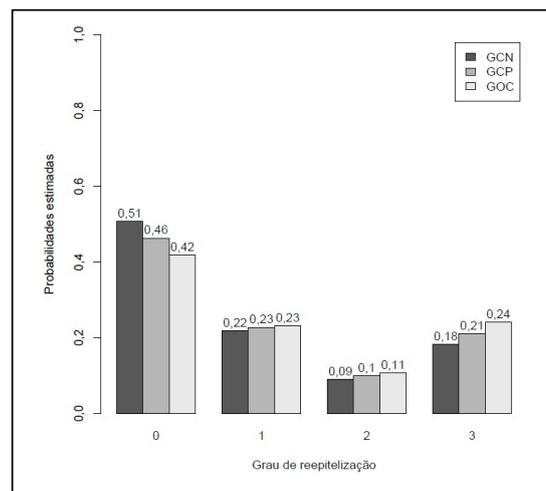
**Figura 4:** Probabilidades estimadas em função do grau de infiltrado inflamatório para cada grupo estudado.



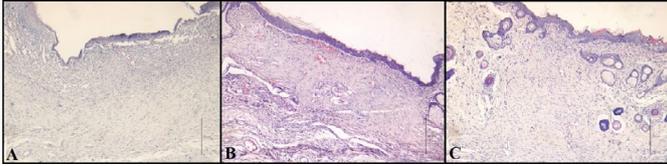
Em relação à contagem de vasos sanguíneos não houve diferença estatística entre os grupos ( $P=0,7541$ ).

A probabilidade de uma ferida apresentar um melhor grau de reepitelização ocorreu nas feridas tratadas com óleo-resina de copaíba (Figura 5). Além disso, com esse tratamento houve maior contração da ferida possibilitando a visualização de anexos da pele como folículos pilosos e glândulas sebáceas próximas a cicatriz (Figura 6C).

**Figura 5:** Probabilidades estimadas em função do grau de reepitelização para cada grupo estudado.



**Figura 6:** Fotomicrografias dos cortes histológicos no aumento de 10 x mostrando a área de reepitelização com 21 dias de tratamento. A: Grupo Controle Negativo. B: Grupo Controle Positivo. C: Grupo Óleo-resina de Copaíba. Nota que em A e B, há apenas tecido de preenchimento enquanto em C nota-se a presença de anexos cutâneos pois as bordas da ferida estavam mais próximas por causa da maior contração da cicatriz. Ilhéus, Bahia, fevereiro de 2014.



Para a mensuração do colágeno não houve diferença estatística na quantidade de colágeno nas feridas independente do tratamento realizado.

## Discussão

Nas lâminas de todos os grupos foram observados pontos hemorrágicos superficiais no sétimo e 14 dias. Essa característica não foi citada em nenhuma das referências consultadas, pode-se atribuir tais lesões à remoção diária dos curativos que aderiam ao tecido de granulação, provocando ruptura de vasos durante a sua retirada.

Neste estudo houve diminuição significativa do tamanho das feridas do GOC em relação ao GCN concordando com outros trabalhos usando o óleo-resina de copaíba. Em outro estudo o tratamento de feridas com óleo-resina de copaíba em ratos resultou em uma diminuição significativa no tamanho das feridas (BRITO et al., 1999). Esse resultado pode estar relacionado ao tamanho inicial das feridas, já que na literatura consultada (BRITO et al., 1999) as feridas criadas eram menores do que as feridas do presente estudo e por isso a cicatrização pode ter sido mais rápida.

Neste estudo com três dias havia predomínio de macrófagos nos animais tratados com o óleo-resina de copaíba. Com sete dias no infiltrado inflamatório havia macrófagos, neutrófilos e linfócitos discordando da descrição da literatura. Uma diferença observada foi que o GOC não apresentava infiltrado inflamatório aos 21 dias. Os GCN e GCP tinham infiltrado inflamatório leve apesar da ferida estar completamente epitelizada com 21 dias. Sugere-se que o óleo-resina de copaíba efetuou uma atividade anti-inflamatória como descrita na literatura (ESTEVÃO et al., 2009; MARTINI et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2017).

## Referências

ALENCAR, J.C. Estudos silviculturais de uma população natural de *Copaifera multijuga* Hayne-Leguminosae, na Amazônia Central. 2 - Produção de óleo-resina. Acta Amaz., v.12, p.75-89, 1982.

BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; HENNING JÚNIOR, L.; BOENO, B.R.O.; PRADO, J.L.; COSTA, L.R.; BOBES, R.R.; IOSHII, S.O. Comparative analysis of the effects of honey, copaiba oil-resin and commercial product (fibrinolysin, deoxyribonuclease and chloramphenicol) on second intention healing, in rats. Ver. Col. Bras. Cir., v. 25, n. 46, p. 1-11, 2019.

No presente estudo não houve diferença estatística na contagem de vasos sanguíneos nos diferentes grupos corroborando com outro estudo (MASSON, 2011), embora alguns outros trabalhos constatarem que o óleo-resina de copaíba estimulou a angiogênese no tratamento de feridas (VIEIRA et al., 2008; BRITO et al., 1998).

No presente estudo observou-se que o tecido conjuntivo estava organizado aos 21 dias. Em feridas criadas no dorso de ratos, avaliados até 15 dias de tratamento com óleo-resina de copaíba não havia tecido conjuntivo organizado nas feridas (ESTEVÃO et al., 2009), provavelmente devido o tempo de acompanhamento.

Alguns autores atribuem ao óleo-resina de copaíba aumento do tempo para reepitelização da ferida (VIEIRA et al., 2008; BRITO et al., 1998). No entanto, neste estudo apenas um dos animais do GOC não estava com epitelização completa aos 14 dias e com 21 dias todos os animais tinham as feridas totalmente epitelizadas (MARTINI et al., 2016). Vale ressaltar que todos os animais dos GCN e GCP apresentaram cobertura total das feridas somente aos 21 dias de tratamento.

Uma característica histopatológica importante não observada por outros autores foi a aproximação dos anexos da pele no grupo tratado com o óleo resina de copaíba, visto que o normal é que estes estejam afastados e separados pela área da cicatriz que não possui a mesma estrutura e anexos da pele íntegra. No GOC, a área de cicatriz sofreu grande contração, tornando-se uma linha tênue e conseqüentemente aproximando os anexos epidérmicos da periferia da ferida. Para os animais, este resultado torna a cicatriz mais estética pois diminui a área cicatricial sem pelos. A proximidade dos anexos da pele provavelmente ocorreu pela aproximação das bordas da ferida devido a maior contração da cicatriz nesse grupo. O aumento da contração da ferida com a utilização do óleo resina de copaíba foi observada em outros estudos associada a maior quantidade de colágeno tipo I (BIONDO-SIMÕES et al., 2019; MARTINI et al., 2016), diferente do presente trabalho em que não foi observada diferença na quantidade de colágeno entre os grupos. Nos GCN e GCP não houve grande contração da ferida, ficando a área da cicatriz bastante perceptível e sem a cobertura de pelos, o que foi observado nesses grupos foi somente preenchimento e epitelização da área lesionada.

## Conclusões

Conclui-se com a análise histológica que o tratamento com óleo-resina de copaíba proporciona maior contração da cicatriz com conseqüente redução do tamanho da ferida com aproximação de anexos da pele e não somente preenchimento da lesão com tecido cicatricial.

BRITO, N.M.B.; SIMOES, M.J.; GOMES, P.L.; PESSOA, A.F.; MELO, M.C.F. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. Rev. Para. Med., v.13, p.12-17, 1999.

BRITO, N.M.B.; SIMOES, M.J.; PESSOA, A.F.; MELO, M.C.F. Efeitos do óleo de copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos. Rev. Para. Med., v.12, p.28-32, 1998.

BUDOVSKY, A.; YARMOLINSKY, L.; BEM-SHABA, T.S. Effect of medicinal plants on wound healing. The Internacional Journal of Tissue Repair and Regeneration, v.23, p.171-183, 2015.

- CAVALCANTE NETO, A.T.; ARRUDA, T.E.P.; ARRUDA, T.T.P.; PEREIRA, S.L.S.; TURATTI, E. Análise comparativa entre o óleo-resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico com dorso de ratos. Rev. Odontol. UNESP, v.34, p.107-112, 2005.
- DIEFENBACH, A.L.; MUNIZ, F.W.M.G.; OBALLE, H.J.R.; RÖSING, C.K. Antimicrobial activity of copaiba oil (*Copaifera ssp.*) on oral pathogens: Systematic review. Phytother. Res., v.32, p.586-596, 2018.
- DIEGELMANN, R.F.; EVANS, M.C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front. Biosci., v.9, p.283-289, 2004.
- ESTEVÃO, L.R.M.; MEDEIROS, J.P.; 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. Pesqui. Agropec. Bras., v.44, p.406-412, 2009.
- GOMES, N.M.; REZENDE, C.M.; FONTES, S.P.; MATHEUS, M.E.; FERNANDES, P.D. Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. J. Ethnopharmacol, v.109, p.486-492, 2007.
- GONZALEZ, A.C.O.; COSTA, T.F.; ANDRADE, Z.A.; MEDRADO, A.R.A.P. Wound healing – A literature review. An. Bras. Dermatol, v.91, n.5, p.614-20. PMID:5087220, 2016.
- LAZARUS, G.S.; COOPER, D.M.; KNIGHTON, D.R.; MARGOUS, D.J.; PERCORARO, R.E.; RODEHEAVER, G.; ROBSON, M.C. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair Regen., v.130, p.489-493, 1994.
- LEANDRO, L.M.; VARGAS, F.S.; BARBOSA, P.C.S.; NEVES, J.K.O.; SILVA, J.A.; VEIGA-JUNIOR, V.F. Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera spp.*) oleo resins. Molecules., v.17, p.3866-3889, 2012.
- MARTINI, C.A.N.; SCAPINI, J.G.S.; COLLAÇO, L.M.; MATSUBARA, A.; FLORÊNCIO, V.J. Comparative analysis of the effects of *Copaifera multijuga* oil-resin and nitrofurazona in the cutaneous wound healing process. Ver ColBras Cir., v.43, n.6, p.445-51, PMID: 28273215, 2016.
- MARTINS, P.S.; ALVEZ, A.L.G.; HUSSNI, C.A.; SEQUEIRA, J.L.; NICOLETTI, J.L.M.; THOMASSIAN, A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. ArchVetSci., v.8, p.1-7, 2003.
- MASSON, D. S. Atividades cicatrizante e antimicrobiana do óleo-resina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em úlceras cutâneas. 2011. 216 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- MASSON-MEYERS, D.S.; ANDRADE, T.A.M.; LEITE, S.N.; FRADE, M.A.C. Citotoxicity and wound healing properties of *Copaiferalangsdorffii* oleoresin in rabbits. International Journal of Natural Product Science., v.3, n.3, p.10-20. ISSN-2249-6335, 2013.
- MONTES, L.V.; BROSEGHINI, L.P.; ANDREATTA, F.S.; SANT'ANNA, M.E.S.; NEVES, V.M.; SILVA, A.G. Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. Natureza online, v.7, p.61-67, 2009.
- PAIVA, L.A.F.; CUNHA, K.M.A.; SANTOS, F.A.; GRAMOSA, N.V.; SILVEIRA, E.R.; RAO, V.S. Investigation on the wound healing activity of óleo-resin from *Copaiferalangsdorffii* in rats. Phitother. Res., v.16, p.737-739, 2002.
- PIERI, F.A.; MUSSI, M.C.; MOREIRA, M.A.S. Óleo de copaíba (copaiferasp): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. Rev. Bras. Plantas Med., v.11, n.4, p.465-72, 2009.
- SORG, H.; TILKORN, D.J, HAGER, S., HAGER, S., JORG, H., MIRASTSCHIJSKI, U. Skin wound Healimh: Na update on the curreent knowledge and concepts. Eur. Surg. Res, v. 58, p. 81-94, 2017.
- TEIXEIRA, F.B.; SILVA, R.B.; LAMEIRA, O.A.; WEBBER, L.P.; COUTO, R.S.D.; MARTINS, M.D.; LIMA, R.R. Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata Ducke*) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. BMC Compl. Alternative Med., v. 17, n. 313, p. 1-8, 2017.
- VEIGA, J.R.V.F.; PINTO, A.C. O gênero *Copaifera* L. Quim. Nova, v.25, p.273-286, 2002.
- VIEIRA, R.C.; BOMBARDIERE, E.; OLIVEIRA, J.J.; LINO-JUNIOR, R.S.; BRITO, L.A.B.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A.P. Influência do óleo de *Copaifera langsdoffii* no reparo de ferida cirúrgica em presença de corpo estranho. Pesq. Vet. Bras., v.28, p.358-366, 2008.
- VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. J. Int. Med. Res., v.37, p.1528-1242, 2009.
- YAMAGUCHI, M.H.; GARCIA, R.F. Óleo de copaíba e suas propriedades medicinais: revisão bibliográfica. Saud. Pesq., v.5, p.137-146, 2012.
- WANG, P.H.; HUANG, B.S.; HORNG, H.C.; YEH, C.C.; CHEN, Y-J. Wound healing. J Chin Med Assoc., v. 81, p. 94-101, 2018.