

PERFIL DO USO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS: UMA MINI-REVISÃO

Ana Patrícia Magalhães Ramos¹; Lucas Silva de Holanda¹; Luiz Gonzaga Nascimento-Neto¹; Edson Holanda Teixeira^{1,*}.

¹Laboratório Integrado de Biomoléculas – LIBS, Departamento de Patologia e Medicina Legal-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC; *Orientador/ (paty.ramos5@hotmail.com; lucas.holanda.ke@gmail.com; ziullec@gmail.com; edsonlec@gmail.com)

1. Introdução

A cicatrização de feridas é considerada uma das complicações mais graves associadas ao diabetes, pois aumenta significativamente a susceptibilidade dos pacientes à infecção (HOZZEIN *et al.*, 2015). Podem ocorrer rotineiramente em acidentes de trânsito e incêndios, e exigem atenção médica rápida porque a pele ferida perde sua função de barreira contra infecções. Muitas drogas sintéticas e peles artificiais para cobrir o sítio lesionado são usadas para cicatrização de feridas. No entanto, estes são caros e podem causar reações alérgicas e resistência aos medicamentos (KIM; LEE, 2017).

Na prática clínica, os curativos e os produtos tópicos são utilizados para proporcionar as condições ideais para a cicatrização, porém, possuem alto custo, podem ser ineficazes e ainda induzir reações adversas (DUQUE *et al.*, 2016). Por isso, a intensa procura por alternativas terapêuticas de origem natural, como extratos de plantas e compostos naturais para promover a cicatrização da pele e para reduzir a possibilidade de consequências graves ao paciente (PINTO *et al.*, 2016). A aceleração da cicatrização de feridas é agora considerada como um princípio de tratamento clínico e aumento da qualidade e velocidade da cura que sempre foi enfatizada por pesquisadores (TAKZAREE, *et al.*, 2016).

Nesse contexto, a prospecção de moléculas úteis no tratamento das doenças humanas tem se constituído como um campo de imenso interesse para a ciência. Nos últimos anos, vários trabalhos vem destacando a atividade biológica de novos compostos (principalmente metabólitos secundários) pertencentes às classes terpenóides e compostos fenólicos, reforçando a evidencia do papel crucial de produtos naturais como moléculas importantes para o desenvolvimento de fármacos modernos (BRUSOTTI *et al.*, 2014). A produção de fármacos derivados de plantas, tem feito com que a medicina popular ou tradicional, torne-se uma moderna indústria capaz de caminhar na direção de uma significativa contribuição para os cuidados com a saúde.

Nesse sentido, o presente estudo objetivou realizar uma mini-revisão da literatura sobre o uso de metabólitos secundários na cicatrização *in vitro* e *in vivo*, e indicar quais os produtos são extensivamente estudados, com o objetivo final de traçar um perfil de publicações científicas nesta área.

2. Metodologia

Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados Science Direct e PubMed, onde foram buscados artigos publicados na língua inglesa, no período de junho de 2012 a agosto de 2017, utilizando como palavras-chave "Wound healing and Natural products" e "Wound Healing and Triptenes", onde foram encontrados 1283 artigos.

Após a leitura de títulos e resumos, 104 artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Durante a busca, os artigos de revisão e aqueles que não se enquadram no escopo da pesquisa foram excluídos. Os artigos selecionados foram subdivididos de acordo com o biênio em que foram publicados, de 2012 a 2013, de 2014 a 2015 e de 2016 a 2017.

Posteriormente, foi realizado uma distribuição do metabólitos secundários encontrados de acordo com o biênio de publicação e de acordo com as espécies de triterpenos encontradas. Os dados foram inseridos em planilhas do Microsoft Excel 2016, onde foram realizados cálculos da distribuição das amostras, permitindo assim avaliar o perfil de publicações a cerca do uso de produtos naturais no tratamento da cicatrização de feridas.

3. Resultados

TABELA 1: Quantidade de publicações por biênio

Biênio	Valor Absoluto	Valor Relativo(%)	Valor relativo acumulado
2012-2013	28	26,92	26,92
2014-2015	38	36,53	63,46
2016-2017	38	36,53	100
Total	104		

Em relação a quantidade de publicações inseridas nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, foram selecionados 104 artigos publicados na língua inglesa com enfoque em produtos naturais e a cicatrização, com (26,92%) das publicações entre 2012 e 2013, (36,53%) entre 2014 e 2015, e (36,53%) entre 2016 e 2017.

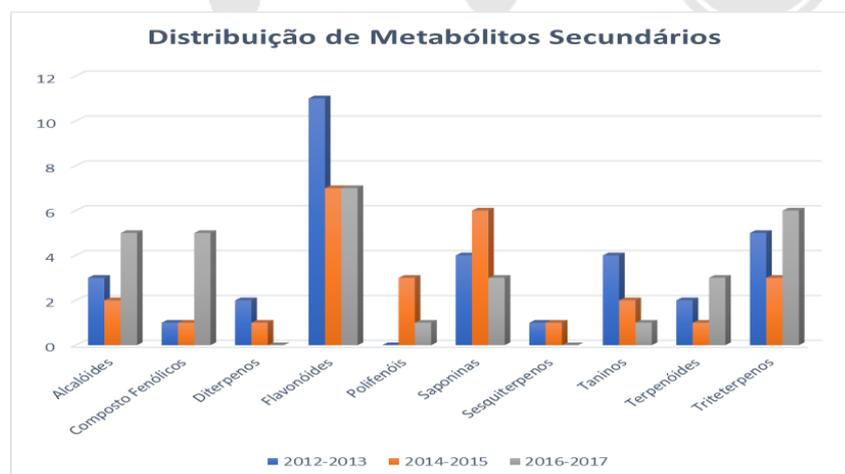


GRÁFICO 1: Distribuição das publicações de acordo com o tipo de metabólito secundário estudado por biênio

Durante a análise da distribuição de publicações acerca dos metabólitos secundários presentes em variadas espécies de plantas, observou-se que, os flavonóides apresentam maior incidência no número de publicações de 2012 a 2017, mostrando maior predominância de estudos. No entanto,

diterpenos, polifenóis e sesquiterpenos apresentaram menor predominância de estudos durante os três biênios avaliados no estudo. Alcalóides e triterpenos apresentaram maior número de publicações no biênio que corresponde a 2016 e 2017 quando comparado aos biênios anteriores.

TABELA 2: Distribuição de espécies com triterpenos

Triterpenos	Valor Absoluto	Valor Relativo (%)	Valor Relativo Acumulado
<i>Anadenanthera colubrina var. cebil</i>	1	3,57	3,57
<i>Astilbe rivularis</i>	1	3,57	7,14
<i>Beliis perennis</i>	1	3,57	10,71
<i>Betula pendula</i>	1	3,57	14,28
<i>Calendula officinalis</i>	1	3,57	17,85
<i>Combretum leprosum Mart.</i>	2	7,14	25
<i>Daphne oleoides subsp. Kurdica</i>	1	3,57	28,57
<i>Ganoderma lucidum</i>	1	3,57	32,14
<i>Mallotus philippinensis</i>	1	3,57	35,71
<i>Moringa oleifera</i>	1	3,57	39,28
<i>Plantago major</i>	1	3,57	42,85
<i>Rubus imperialis</i>	1	3,57	46,42
<i>Siparuna guianensis</i>	1	3,57	50
<i>trifolium ambigum</i>	1	3,57	53,57
<i>Trifolium campestre</i>	1	3,57	57,14
<i>Trifolium canescens</i>	1	3,57	60,71
<i>Trifolium pannonicum</i>	1	3,57	64,28
<i>Trifolium pratense var. Pratense</i>	1	3,57	67,85
<i>Trifolium purpureum var. purpureum</i>	1	3,57	71,42
<i>Trifolium repens var. Repens</i>	1	3,57	75
<i>Trifolium resupinatum var. microcephalum</i>	1	3,57	78,57
<i>Trifolium spadiceum</i>	1	3,57	82,14
<i>Trifolium trichocephalum</i>	1	3,57	85,71
<i>Trifolium arvense var. arvense</i>	1	3,57	89,28
<i>Trifolium hybridum var. anatolicum</i>	1	3,57	92,85
<i>Trifolium hybridum var. hybridum</i>	1	3,57	96,42
<i>Wedelia calendulacea Less.</i>	1	3,57	100
Total	28		

Na análise de distribuição das espécies e dos triterpenos relacionados, observa-se uma homogeneidade (3,57%) em relação ao número de estudos por espécie, entre os quais, apenas *Combretum leprosum* Mart. mostrou número superior, com (7,14%) de publicações em relação às espécies de triterpenos encontradas na literatura seguindo os critérios de inclusão e de exclusão do presente estudo.

4. Discussão

A cicatrização de feridas cutâneas é um processo altamente complexo, composto por três fases sobrepostas: inflamação, nova formação de tecido e remodelação para restaurar a integridade do tecido (Gurtner et al., 2008 apud Nicolaus et al., 2016). Tendo em vista a possível ação benéfica no aumento da velocidade da cicatrização de feridas, produtos naturais são relatados em vários estudos feitos com esse enfoque, incluindo moléculas que possuem ação.

A *Alocasia denudata* é tradicionalmente usada para tratar vários distúrbios da pele, incluindo feridas. Latif e colaboradores (2015), mostraram que feridas tratadas com extrato do caule de *A. denudata* possuem uma taxa significativamente maior de contração da ferida ($p < 0,001$), concentração total de proteína ($p < 0,05$), concentração de hexosamina ($p < 0,001$), concentração de ácido urônico ($p < 0,001$) e feridas tratadas com 3% de extrato do tronco de *A. Denudata* foram mais eficazes como um agente de cura de feridas, portanto, sustenta seu uso tradicional.

Extratos de *Trifolium*, *Trifolium canescens* e *Trifolium pratense* var. *pratense* possuíram uma melhor atividade cicatrizante de feridas, o que pode ser atribuído aos constituintes como isoflavonas presentes nas partes aéreas e a presença de outros metabólitos, como saponinas, triterpenos e flavonóides (Renda et al., 2013).

O uso tradicional de *Boesenbergia longiflora* para o tratamento da doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, úlcera aftosa e abscesso é extensamente reportado na literatura, além de seu potencial cicatrizante. Sudsai e colaboradores (2013), observaram que o extrato etanólico e a sua fração de CHCl_3 desta planta aumentaram significativamente a migração de fibroblastos L929 e a produção de colágeno, e inibiu a produção de NO em macrófagos. No estudo fitoquímico, encontrou-se que a fração CHCl_3 de *B. longiflora* contém flavonóides e terpenos, que podem ser responsáveis pela propriedade pró-cicatrizante desta planta.

O estudo conduzido por Udegbumam e colaboradores (2014), mostrou que o extrato metanólico de folhas de *Pupalia lappacea* obteve efeito dose-dependente notável na contração, epitelização e potencial de tração da ferida. Análises fitoquímicas realizadas revelaram qualitativamente a presença de esteróides, glicosídeos, saponinas, flavonóides, alcalóides, açúcar e fenol. Além de exibir efeitos significativos contra micro-organismos *in vivo* e *in vitro*, na qual também demonstrou potencial cicatrizante.

Nascimento-Neto e colaboradores (2015), investigou o potencial cicatrizante do extrato etanólico (EECL) e do triterpeno $3\beta, 6\beta, 16\beta$ -trihydroxylup-20(29)-ene (CLF-1) isolado das folhas de *Combretum leprosum* Mart. Os resultados mostram que o tratamento tópico com o CLF-1 estimulou a angiogênese, resultando em deposição de ECM. Além disso, observou-se a reestruturação e a prevenção de revestimento térmico, que não foi observado no grupo com NaCl.

Triterpenos pentacíclicos, são biomoléculas ativas presentes em plantas do gênero *Astilbe* que possuem atividade antitumoral, anti-inflamatória e cicatrizante. Além disso esses metabólitos bioativos são capazes de aumentar a absorção de glicose nas células do músculo esquelético (Jung et al., 2016). Terpenóides, tais como triterpenos vem ganhando importância clínica no tratamento de várias patologias, incluindo a cicatrização de feridas crônicas. Nesse sentido, existe uma demanda aumentada pela prospecção de drogas derivadas de plantas, principalmente devido a segura e clinicamente efetiva “medicina verde”, que vem sendo constantemente observada por indústrias

farmacêuticas residentes em diversos países, por ser melhor tolerada por pacientes, com custos mais baratos em relação a fármacos convencionais tornando-se mundialmente competitiva (Rahman; Razak; Bakri, 2014).

5. Conclusão

Após a revisão realizada, pode-se concluir que existem vários metabólitos secundários com propriedades pró-cicatrizantes. Tais produtos naturais são capazes de estimular a angiogênese, a deposição de ECM e combater micro-organismos causadores de infecções cutâneas, acelerando o processo de cicatrização.

6. Referências Bibliográficas

ADEROUNMUA, A. O. et al. Wound-healing and potential anti-keloidal properties of the latex of *Calotropis procera* (Aiton) Asclepiadaceae in rabbits. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10, n. 3, p. 574-579, 2013.

AFFONSO, Regina Celis Lopes et al. Phytochemical Composition, Antioxidant Activity, and the Effect of the Aqueous Extract of Coffee (*Coffea arabica* L.) Bean Residual Press Cake on the Skin Wound Healing. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

AHMED, Sarfaraz et al. Studies on wound healing activity of some *Euphorbia* species on experimental rats. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines (AJTCAM)**, v. 13, n. 5, p. 145-152, 2016.

ARUNACHALAM, Karuppusamy; PARIMELAZHAGAN, Thangaraj. Anti-inflammatory, wound healing and in-vivo antioxidant properties of the leaves of *Ficus amplissima* Smith. **Journal of ethnopharmacology**, v. 145, n. 1, p. 139-145, 2013.

CORRÊA, Flavia Regina Sobreira et al. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NF κ B. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 162-171, 2017.

DA SILVA HORINOUCI, Cintia Delai et al. Anti-proliferative and anti-inflammatory effects of 3 β , 6 β , 16 β -Trihydroxylup-20 (29)-ene on cutaneous inflammation. **Journal of ethnopharmacology**, v. 195, p. 298-308, 2017.

DINDA, Manikarna et al. The water fraction of *Calendula officinalis* hydroethanol extract stimulates in vitro and in vivo proliferation of dermal fibroblasts in wound healing. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 10, p. 1696-1707, 2016.

DO NASCIMENTO-NETO, Luiz Gonzaga et al. Effect of the triterpene 3 β , 6 β , 16 β -trihydroxylup-20 (29)-ene isolated from the leaves of *Combretum leprosum* Mart. on cutaneous wounds in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 171, p. 116-120, 2015.

FARAHPOUR, Mohammad Reza et al. Hydroethanolic *Pistacia atlantica* hulls extract improved wound healing process; evidence for mast cells infiltration, angiogenesis and RNA stability. **International Journal of Surgery**, v. 17, p. 88-98, 2015.

GALEHDARI, Hamid et al. Effect of the herbal mixture composed of Aloe Vera, Henna, *Adiantum capillus-veneris*, and Myrrha on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 386, 2016.

GANGWAR, Mayank et al. Mallotus philippinensis Muell. Arg fruit glandular hairs extract promotes wound healing on different wound model in rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 123, 2015.

GEBREHIWOT, Michael et al. Evaluation of the wound healing property of Commiphora guidottii Chiov. ex. Guid. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 282, 2015.

GEETHALAKSHMI, R. et al. Evaluation of antioxidant and wound healing potentials of Sphaeranthus amaranthoides Burm. f. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

HOU, Qian et al. Effects of the four-herb compound ANBP on wound healing promotion in diabetic mice. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 14, n. 4, p. 335-342, 2015.

JAIN, Anand K.; DIXIT, Ashish; MEHTA, Swaroop C. Wound healing activity of aqueous extract of leaves and roots of Coleus aromaticus in rats. **Acta Pol. Pharm. Drug. Res**, v. 69, p. 1119-23, 2012.

KANG, Hyejin et al. Anti-vascular inflammatory effects of pentacyclic triterpenoids from Astilbe rivularis in vitro and in vivo. **Chemico-biological interactions**, v. 261, p. 127-138, 2017.

KIM, Jin; LEE, Chang-Moon. Wound healing potential of a polyvinyl alcohol-blended pectin hydrogel containing Hippophae rhamnoides L. extract in a rat model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 99, p. 586-593, 2017.

KIM, Wang-Kyun et al. Wound-healing effect of ginsenoside Rd from leaves of Panax ginseng via cyclic AMP-dependent protein kinase pathway. **European journal of pharmacology**, v. 702, n. 1, p. 285-293, 2013.

KOUL, Sameksha; PANDURANGAN, A.; KHOSA, R. L. Wedelia chinensis (Asteraceae)—an overview. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 2, p. S1169-S1175, 2012.

MOGHADAMTOUSI, Soheil Zorofchian et al. Annona muricata leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. **International Journal of Surgery**, v. 18, p. 110-117, 2015.

MORIKAWA, Toshio et al. Oleanane-type triterpene saponins with collagen synthesis-promoting activity from the flowers of Bellis perennis. **Phytochemistry**, v. 116, p. 203-212, 2015.

MUHAMMAD, Abubakar Amali et al. Evaluation of wound healing properties of bioactive aqueous fraction from Moringa oleifera Lam on experimentally induced diabetic animal model. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 1715, 2016.

NICOLAUS, Christoph et al. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of Calendula officinalis extracts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 196, p. 94-103, 2017.

TAKZAREE, Nasrin et al. Synergistic effect of honey and propolis on cutaneous wound healing in rats. **Acta Medica Iranica**, v. 54, n. 4, p. 233-239, 2016.

UDEGBUNAM, Sunday Ositadinma et al. Wound healing and antibacterial properties of methanolic extract of Pupalia lappacea Juss in rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 157, 2014.