



Ana Sofia Lopes Coelho

Produtos de Origem Natural com Efeitos Protetores ou Ativadores de Mecanismos de Reparação Cutânea - Perspetivas de Aplicação na Terapêutica de Feridas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem Capa:

<http://www.pemalife.com/blog/2014/10/29/sofre-de-desequilbrios-da-tiride-experimente-estas-plantas>

Eu, Ana Sofia Lopes Coelho, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de estudante de 2010136931, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de Junho 2015.

(Ana Sofia Lopes Coelho)



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tutor da Monografia

(Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro)

A Aluna

(Ana Sofia Lopes Coelho)

AGRADECIMENTOS

É com a maior satisfação e alegria que profiro os meus mais francos e profundos agradecimentos, prestando a merecida homenagem e mérito a quem tornou tudo isto possível:

À minha Mãe, Pai, Avós e restante Família, pelo permanente acompanhamento, apoio e confiança revelados, par a par, com a minha vida académica.

Ao Paulo, pela sua constante e alegre presença, auxílio, carinho e motivação, apoiando-me sempre nos momentos mais complicados.

A toda a Equipa Técnica da Farmácia São José, por toda a compreensão, apoio, dedicação e afeto que tanto me ajudaram e ensinaram durante todo este percurso.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Cavaleiro, pelo constante auxílio e disponibilidade, bem como pela notável orientação dirigida.

A todos os meus amigos que, desde início, participaram e complementaram o meu percurso enquanto estudante e foram sempre parte do meu crescimento enquanto pessoa. Levo daqui amizades para a vida.

À grandiosa cidade do Conhecimento, por tudo o que me ensinou, mostrou e proporcionou, COIMBRA. “Uma vez Coimbra, para SEMPRE saudade”.

ÍNDICE

Lista de Acrónimos	2
Resumo	3
Abstract	3
1 Introdução	4
2 A Pele	4
2.1 Anatomofisiologia da Pele.....	5
2.2 Funções da Pele.....	6
2.3 Mecanismos de regeneração cutânea – Fisiopatogenia da cicatrização.....	6
2.4 Fatores que influenciam o processo de cicatrização.....	9
3 Feridas	10
3.1 Classificação.....	10
3.2 Caracterização.....	10
3.3 Úlceras.....	12
3.4 Abordagens Terapêuticas Convencionais e Protocolos.....	12
4 Alternativas às Abordagens Terapêuticas Convencionais – Ativos de Origem Natural	13
4.1 <i>Calendula officinalis</i> (L.), <i>folium</i>	13
4.2 <i>Centella asiatica</i> (L.), <i>Urban, herba</i>	14
4.3 <i>Hypericum perforatum</i> (L.), <i>herba</i>	15
4.4 <i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel, <i>aetheroleum</i>	16
4.5 <i>Achillea millefolium</i> (L.), <i>flos & herba</i>	16
4.6 <i>Arnica montana</i> (L.), <i>flos</i>	17
4.7 <i>Ginkgo biloba</i> (L.), <i>folium</i>	18
4.8 <i>Melilotus officinalis</i> (L.), <i>herba</i>	18
4.9 <i>Origanum dictamnus</i> (L.), <i>herba</i>	19
4.10 <i>Solanum dulcamara</i> (L.), <i>stipites</i>	19
4.11 <i>Vitis vinifera</i> (L.), <i>folium</i>	19
5 Conclusão	21
6 O Papel do Farmacêutico na Prevenção e Tratamento de Feridas Cutâneas	21
7 Referências Bibliográficas	22
8 Anexos	31

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AS 195 – Extrato seco obtido das folhas de *Vitis vinifera*, com um DER de 4-6:1, reconstituído com água

CATTF, ETCA, TECA, TTF, TTFCA – Extrato titulado de *Centella asiatica*

CVI – Insuficiência Venosa Crónica (Chronic Venous Insufficiency)

DER – Relação de extrato seco (Dry extract ratio)

DPPH – 1,1-difenil-2-picrilhidrazila (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl)

EGb 761 – Extrato seco standardizado para 35-67:1 de *Ginkgo biloba*, cujo solvente extrativo é acetona a 60% m/m (*Ginkgo biloba* dry extract standardised to 35-67:1; extraction solvent acetone 60% m/m)

EMA – Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)

FGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos (Fibroblast Growth Factor)

NF-AT – Factor Nuclear de Células T ativadas (Nuclear Factor of Activated T Cells)

NF-κB – Factor Nuclear kappa B (Nuclear Factor κB)

PAF – Fator de Ativação Plaquetar (Platelet Activating Factor)

PDGF – Fator de Crescimento derivado de Plaquetas (Platelet-derived Growth Factor)

TGF α, β – Fator de Crescimento de Transformação (Transforming Growth Factor)

TNF α – Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor)

TTO – Óleo da Planta do Chá/ *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree Oil/ *Melaleuca alternifolia*)

UE – União Europeia (European Union)

Resumo:

Uma ferida não é mais do que uma patologia da pele, que leva à quebra da sua função protetora e uma complexa resposta de defesa. O seu aparecimento é multifatorial e pode ser resultante de um trauma (mecânico, químico ou físico), de uma cirurgia, de um processo isquémico e/ou de pressão. De uma forma simplificada, pode dizer-se que a cicatrização de uma ferida envolve quatro fases distintas: Fase Vascular, Fase Inflamatória, Fase Proliferativa e Fase Remodelativa ou de Maturação, com mobilização de elementos fundamentais celulares (plaquetas, neutrófilos, monócitos, macrófagos, queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais) e bioquímicos (citocinas, substratos da matriz extracelular, etc). O tratamento de uma ferida tem sempre por base o controlo dos sintomas e a prevenção de possíveis complicações, de forma a proporcionar ao doente o maior conforto e qualidade de vida ^[1]. Visto que, cada vez mais as terapêuticas convencionais ficam aquém das expectativas, há uma incessante procura de novas aplicações terapêuticas para coadjuvar no tratamento de feridas que recorre à validação de práticas tradicionais e produtos medicinais de origem vegetal. Espécies vegetais, tais como a *Calendula officinalis*, *Centella asiatica*, *Hypericum perforatum*, *Melaleuca alternifolia*, *Achillea millefolium*, *Arnica montana*, *Ginkgo biloba*, *Melilotus officinalis*, *Origanum dictamnus*, *Solanum dulcamara* e *Vitis vinifera*, assumem lugar de destaque pelas propriedades que lhes são atribuídas, podendo assim, fundamentar o seu uso como ingredientes ativos em formulações farmacêuticas para a terapêutica de feridas e úlceras cutâneas.

Abstract:

A wound is no more than a skin disease that leads to declining of protective skin function and development of a complex defense response. Additionally, the wound is associated with multifactorial factors and may result from mechanical, chemical or physical traumas derived from a surgery, and ischemic and/or pressure process. Briefly, we can say that wound healing involves four distinct phases: vascular phase, inflammatory phase, proliferative phase and remodeling or maturation phase. Also, there is mobilization of crucial elements for healing process which includes: cells elements (platelets, neutrophils, monocytes, macrophages, keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells), and biochemical elements (mediators, cytokines and substrates of extracellular matrix, etc). Wound treatment is always based on control of symptoms and prevention of possible complications, in order to provide patients with greater comfort and quality of life ^[1]. Since conventional therapies are more and more falling short of expectations, there is a permanent search for new therapeutic applications to assist in wounds treatment, which involves validations of traditional practices and medicinal products of plant origin. Plant species, such as *Calendula officinalis*, *Centella asiatica*, *Hypericum*

perforatum, *Melaleuca alternifolia*, *Achillea millefolium*, *Arnica montana*, *Ginkgo biloba*, *Melilotus officinalis*, *Origanum Dictamnus*, *Solanum dulcamara* and *Vitis vinifera*, are really important due to their properties, justifying its use as active ingredients in pharmaceutical formulations for the treatment of wounds and skin ulcers.

1 | Introdução

As feridas e úlceras cutâneas determinam complicações significativas ao nível da saúde dos pacientes e, dado o número de pessoas que afetam, geram custos dispendiosos no que toca ao tratamento. Cada vez mais, esta situação é agravada pelo aumento das resistências aos antibióticos normalmente usados na prática clínica, assim como pelo aumento do tempo de internamento nos serviços hospitalares ^[2]. Conhecendo-se a fisiopatogenia do processo de cicatrização e os microrganismos mais comuns em feridas infetadas, urge, por isso, a necessidade de reforçar as alternativas terapêuticas, por exemplo, integrando ingredientes ativos naturais, alguns já usados em práticas tradicionais, em novas formulações medicamentosas ou novos dispositivos médicos para o tratamento de feridas. Tais ingredientes, dotados de atividades que se revelam de interesse para a terapêutica de feridas, como antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, angiogénica e ativação da microcirculação capilar, podem coadjuvar no processo de cicatrização, permitindo assim, o estabelecimento de novas terapêuticas com melhores índices de eficácia. Poder-se-iam reduzir os custos associados ao tratamento e à morbilidade, bem como contribuir para a diminuição das resistências microbianas e da incidência de feridas recorrentes e crónicas. Neste trabalho, apresenta-se uma análise fundamentada sobre os produtos medicinais de origem vegetal com elevado potencial para coadjuvar na cicatrização de feridas e úlceras. Tal análise incidiu, sobretudo, no tratamento de informação sobre produtos medicinais de origem vegetal com indicações para patologia cutânea, considerados em Monografias da Agência Europeia do Medicamentos (EMA) e outros com uso tradicional comprovado, considerando os aspetos fundamentais para garantia de eficácia e segurança. Para enquadramento, apresentam-se nas secções imediatas uma breve revisão sobre a pele, mecanismos de regeneração cutânea, feridas e úlceras e, as suas terapêuticas convencionais.

2 | A Pele

A pele é um órgão multifuncional, muito complexo, resistente, flexível e bastante impermeável que protege o corpo do meio exterior. A sua principal função é a proteção do organismo em relação ao ambiente que o rodeia ^[3]. É o maior órgão do corpo humano, com uma área equivalente a 2m² no adulto, correspondendo a cerca de 15% do seu peso corporal, acabando

por receber um terço de toda a circulação sanguínea^[1]. Tem um pH de cerca de 5.5 e está intimamente ligada ao sistema nervoso e ao sistema imunitário, formando o sistema neuro-imuno-cutâneo^[3].

2.1 | Anatomofisiologia da Pele

A pele divide-se em três camadas de tecido: Epiderme, Derme e Hipoderme. A epiderme é a camada externa da pele, aquela que cobre todo o corpo. É uma camada avascularizada e recebe os nutrientes diretamente da derme que lhe está subjacente. Contém, na sua constituição, cinco camadas diferentes: Camada Córnea, Camada Translúcida, Camada Granulosa, Camada Espinhosa e Camada Basal. A camada córnea é a mais superficial, composta por queratinócitos mortos. A camada translúcida, só existe nas áreas do corpo em que a epiderme precisa de ser espessa, como palma das mãos e plantas dos pés. Tem uma função protetora e é formada por células mortas sem núcleo visível. A camada espinhosa é constituída por células vivas que preenchem as camadas superiores. A camada basal é formada por células vivas, constituindo juntamente com a camada anterior, a camada germinativa. Por mitose, são originadas nesta camada novas células, que migram até às camadas superiores, sendo que, a cada três semanas, a epiderme do adulto é substituída^[1]. A epiderme possui na parte mais externa uma película invisível (filme hidrolipídico ou manto hidrolipídico) constituída pelas excreções produzidas pelas glândulas sebáceas e sudoríparas, pela lise do conteúdo das células da camada córnea que queratinizaram e, por queratina. É um género de uma emulsão formada por uma fração lipossolúvel (ceramidas, colesterol, ceras, esqualeno, ácidos gordos e triglicéridos) e uma fração hidrossolúvel (água, cloretos de sódio, potássio, cálcio, magnésio e substâncias orgânicas, tais como ureia, aminoácidos, amoníaco, vitaminas, glucose). A composição quantitativa deste filme hidrolipídico varia de acordo com a idade, o sexo, as regiões do corpo, as características genéticas e ambientais em que vive o indivíduo. Como funções do manto hidrolipídico é de destacar: proteção da epiderme, estabilização do pH, lubrificação e proteção da camada córnea^[3].

A derme é a camada de sustentação e nutrição da pele. Tem uma grande atividade celular e vascular. Confere resistência, distensibilidade e elasticidade à pele. Pode ser dividida em duas camadas: Camada Papilar e Camada Reticular. A camada papilar é constituída por tecido conjuntivo contendo capilares, vasos linfáticos, terminações nervosas, recetores sensitivos e de temperatura, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. As fibras de colagénio e elastina formam uma rede que confere à pele elasticidade e extensibilidade. Quanto às células existentes na derme, podemos distinguir dois tipos: as residentes – fibroblastos, histiócitos, macrófagos e mastócitos – e as migratórias – linfócitos, granulócitos,

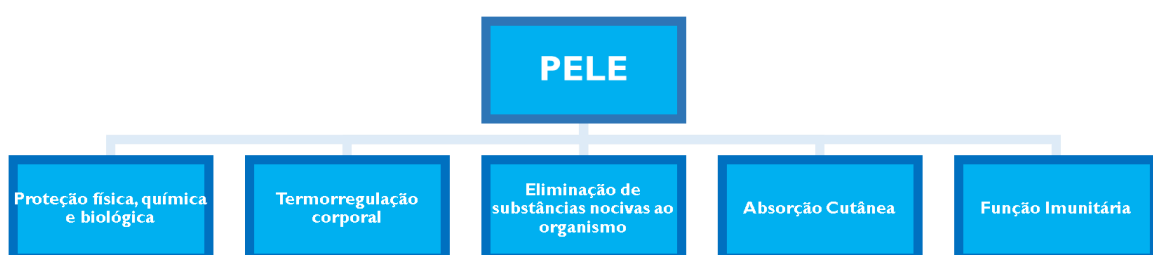
eosinófilos e plasmócitos. Os fibroblastos e os macrófagos têm um papel fundamental no processo de cicatrização de feridas. A camada reticular é semelhante à camada papilar, no entanto, esta apresenta um número superior de fibras de colagénio e uma zona vascular mais densa.

A hipoderme ou camada subcutânea é a camada mais espessa, constituindo o maior suporte da pele. É constituída por tecido adiposo, tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Tem também fibras de colagénio e fibras de elastina, formando uma camada protetora para os órgãos que lhe estão subjacentes ^[1].

2.2 | Funções da Pele

As funções desempenhadas pela pele (fig. 1) são variadas, o que justifica a sua tão complexa estrutura. Destacam-se, a proteção contra as agressões traumáticas e o seu papel na: a) proteção contra elementos físicos, químicos e biológicos; b) termorregulação corporal (são enviadas informações pelos termorreceptores nervosos profundos da pele ao centro da regulação térmica do hipotálamo, levando a uma resposta adequada); c) eliminação de substâncias tóxicas por meio das secreções provenientes das glândulas sebáceas e das sudoríparas, bem como, pela transpiração insensível epidérmica; d) absorção por via transepidérmica e transfolicular; e) função imunitária, assegurada pelas células de Langerhans e pela resposta inflamatória da derme ^[3].

Figura 1 – Diagrama ilustrativo das funções desempenhadas pela pele



2.3 | Mecanismos de regeneração cutânea – Fisiopatogenia da cicatrização

A cicatrização da ferida pode ser definida como um processo de etapas, através do qual o organismo restabelece e regenera as funções dos tecidos lesados. Para tal, é necessário que haja um contínuo processo de interação célula-célula e célula-matriz, que permita à pele ultrapassar diferentes etapas e fases do processo de cicatrização ^[4]. Pode referir-se que, de uma forma simplificada, a cicatrização de uma ferida aguda se processa em quatro fases: Fase

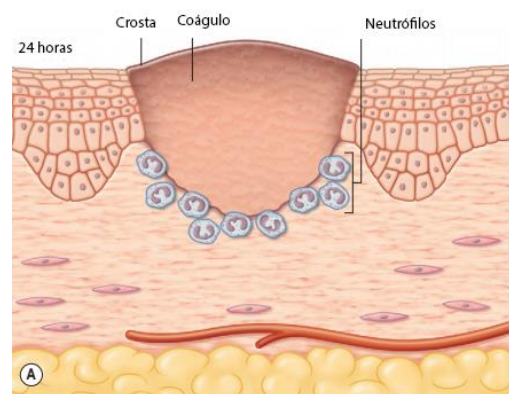
Vascular, Fase Inflamatória, Fase Proliferativa e Fase Remodelativa ou de Maturação. No caso de feridas crônicas, a fase vascular pode estar ausente [1,5-9].

A fase vascular ocorre quando, existindo hemorragia, esta é estancada e, os vasos sanguíneos sofrem constrição por contração do músculo liso vascular (contração mitogénica) ou por mediação das catecolaminas libertadas pela enervação do simpático nesses mesmos vasos (contração neurogénica). Este processo é rápido, sendo acelerado pela agregação plaquetária e subsequente, libertação de vários fatores de crescimento necessários para a cicatrização da ferida [1].

A fase inflamatória (fig. 2) caracteriza-se por dois acontecimentos, a hemostase e a inflamação. O tecido lesado e a ativação dos fatores de coagulação estimulam a libertação de prostaglandinas e histamina, que por sua vez, levam a uma dilatação e maior permeabilidade dos vasos sanguíneos. Ocorre vasodilatação e acumulação de fluidos serosos ao nível da ferida. Estes acontecimentos fazem com que se desenvolva uma certa pressão sobre as terminações nervosas, causando desconforto e edema

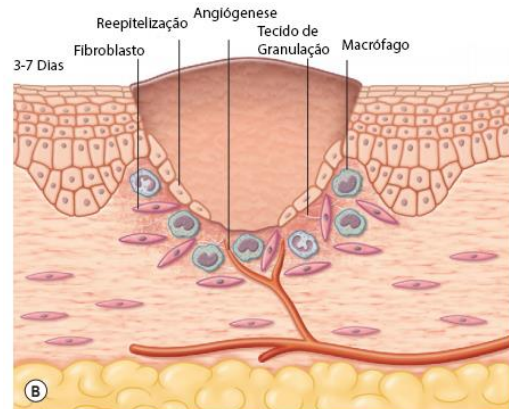
[1,5-9]. Segue-se um influxo de neutrófilos, monócitos e macrófagos [10]. Estas últimas células têm um papel de destaque, pois, produzem várias substâncias que estimulam o processo de cura da ferida, nomeadamente: TGF α e β (fator de crescimento de transformação), o qual promove a formação de novos tecidos e angiogénese; TNF α (fator de necrose tumoral), que facilita a remoção de tecido necrótico e tumoral; FGF (fator de crescimento de fibroblastos); prostaglandinas, promotoras da resposta inflamatória; óxido nítrico, potente antimicrobiano; radicais livres, desinfetantes e removedores de tecido morto [1,5-9]. A fase proliferativa define-se por granulação/angiogénese, contração e epitelização, sendo as principais células envolvidas nesta fase, as endoteliais, epiteliais, fibroblastos e queratinócitos [1,5-9]. A granulação/angiogénese (fig. 3) é ativada pela hipóxia aquando da rutura dos vasos sanguíneos. Os fatores de crescimento libertados pelos macrófagos estimulam as células endoteliais que se dividem e

Figura 2 – Fase Inflamatória [5]



(Adaptado de Wound healing, 2013)

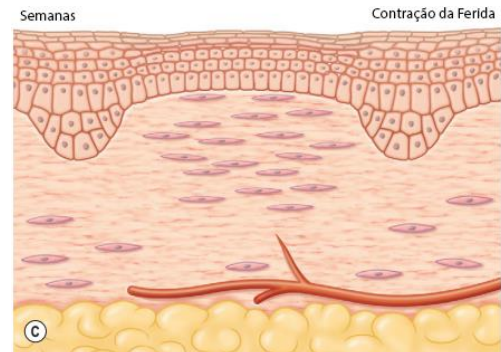
Figura 3 – Fase Proliferativa, processo de granulação [5]



(Adaptado de Wound healing, 2013)

ramificam em novos capilares. Os fibroblastos são atraídos pela libertação de FGF, dividem-se e iniciam a síntese de colagénio ^[10]. Juntamente com a fibrina (formada no processo de coagulação da ferida, durante a cascata de coagulação, sendo ela o principal constituinte do coágulo), fibronectina e ácido hialurónico, começa então a formar-se a matriz extracelular. Algumas proteínas como a trombopondina-I, glicosaminoglicano, proteoglicano e proteínas ricas em cisteína, complementam o processo. A contração (fig. 4) designa o processo onde, após a produção de tecido conjuntivo estar concluída, os fibroblastos se transformam em miofibroblastos ou fibriócitos. Estes, dotados de capacidade de contração, repuxam os extremos da ferida para que o tamanho da mesma seja reduzido. Este processo pode ser avaliado através da análise do conteúdo dos tecidos lesados em hidroxiprolina (colagénio composto de aminoácidos, componente *major* do tecido extracelular, o qual lhe dá força, sustentação e suporte), pois esta poderá ser

Figura 4 – Fase Proliferativa, processo de contração ^[5]



(Adaptado de *Wound healing*, 2013)

interpretada como um marcador bioquímico do colagénio tecidual e o do seu *turnover* ^[4]. A epitelização é o processo de crescimento de novas células epiteliais através da superfície da ferida, sendo essencial para o restabelecimento da barreira protetora da pele. Este processo está dependente de várias condições como humidade, temperatura, oxigenação e pH.

A fase de remodelação ou maturação baseia-se na formação de tecido conectivo e re-epitelização. Está dependente da oxigenação e nutrição. A remodelação da cicatriz é estimulada pelos macrófagos e resulta na reorganização das fibras de colagénio de forma a terem o máximo de força extensível ^[1,5-9].

O processo de cicatrização ocorre então em quatro fases, com características diferentes e específicas de cada fase, com distintas células e respostas vasculares (fig. 5).

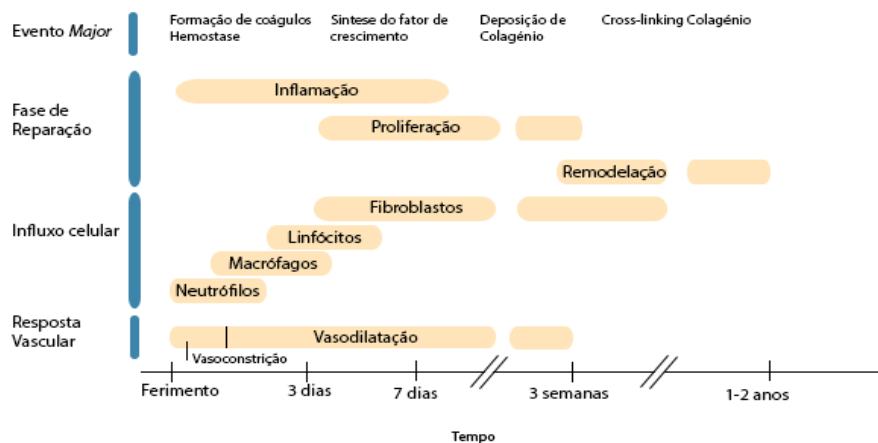


Figura 5 – As fases temporais do processo de reparação, influxo celular e resposta vascular durante o processo de cicatrização da ferida cutânea [6]

(Adaptado de *Skin wound healing: Repair biology, wound, and scar treatment*, 2013)

As fases de cicatrização progridem de forma imprevisível no tempo, pelo que, se não forem coadjuvadas, poderão progredir para um processo de cicatrização inadequado e, inclusivamente, para feridas crónicas (úlceras venosas ou feridas patológicas, citando-se como exemplo, as escaras) [4].

2.4 | Fatores que influenciam o processo de cicatrização

Sabe-se que o processo de cicatrização é influenciado por diversos fatores. Podem ser destacados: a) Idade – com a idade ocorre uma diminuição dos processos metabólicos, da vascularização, elasticidade da pele e formação de colagénio; b) Estado nutricional – as proteínas, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, oligoelementos e sais minerais têm um papel fundamental para a produção de colagénio e tecido conectivo; c) Patologias associadas – diminuição da perfusão tecidual, alterações metabólicas ou síndromes de má absorção, atrasam o processo de cicatrização; d) Agentes farmacológicos – Anti-inflamatórios não esteroides, anticoagulantes, antineoplásicos, imunossuppressores, penicilamida, difenilhidantoina, metotrexato, neomicina, ácido *para*-aminosalicílico, colchicina, fenformina, metformina, morfina, digoxina, antineoplásicos e antissépticos, têm efeito negativo no processo de cicatrização; e) Álcool e tabaco – diminuem a resistência e aumentam a suscetibilidade orgânica; f) Humidade – as células epiteliais têm maior viabilidade e migram mais facilmente através de uma superfície húmida; g) Temperatura – a síntese proteica, a fagocitose e a mitose são afetadas pela temperatura, assim como todas as atividades celulares, pelo que, o intervalo ótimo de temperatura corporal varia entre 36.4 °C – 37.2°C; h) Oxigénio – o aumento da concentração de oxigénio no local da ferida aumenta a velocidade de

cicatrização e diminui a incidência de infecção. Apesar do processo de angiogénese e o crescimento de novo tecido de granulação serem estimulados pela hipóxia, a divisão e a replicação das células epiteliais são aumentadas num meio rico em oxigénio. Também os macrófagos são menos eficazes na fagocitose de bactérias em condições de déficit de oxigénio;

i) pH – uma redução de pH (pH normal varia entre 4.2 – 5.6) do exsudado melhora a velocidade de cicatrização e reduz a probabilidade de infecção ^[1].

3 | Feridas

3.1 | Classificação

As feridas designam uma disfunção a nível celular, anatómico e funcional de um tecido. Podem advir de agressões físicas, químicas, térmicas, microbiológicas ou imunológicas ^[4]. Em termos cronológicos, as feridas podem agrupar-se em dois grupos: Feridas Agudas e Feridas Crónicas. As feridas agudas revestem-se de carácter provisório, indicando feridas que cicatrizam sem complicações. Após a lesão ocorre a rutura dos vasos sanguíneos, iniciando-se, de imediato, o processo de coagulação. Devido à rutura de algumas células plaquetárias dá-se a libertação de fatores de crescimento que iniciam a cicatrização. As feridas crónicas estão associadas a processos patológicos, como a insuficiência vascular, isquémia local, necrose e contaminação bacteriana, fatores que levam a um prolongamento da fase de inflamação e, conseqüentemente, do processo de cicatrização. Em termos de aparência clínica e posterior tratamento, as feridas podem agrupar-se em três categorias: Feridas Não Exsudativas, Feridas Exsudativas e Feridas Mistas ^[1,11,12].

3.2 | Caracterização

As feridas não exsudativas são feridas secas, sem exsudado. Podem dividir-se em feridas necrosadas, feridas com crosta e feridas limpas desidratadas. As feridas necrosadas desenvolvem-se quando uma área de tecido se torna isquémica, seguindo-se a morte celular. A presença de tecido necrótico prolonga e dificulta o processo de cicatrização, pois, funciona como barreira mecânica que impede a contractura e a epitelização, promove a proliferação bacteriana e atrasa a fase inflamatória. As feridas com crosta são descritas como sendo uma acumulação de células mortas que acontece durante a exsudação, podendo estar relacionada com o final da etapa inflamatória no processo de cicatrização. Normalmente, os macrófagos têm capacidade para remover a crosta, permitindo a evolução do processo de cicatrização. As feridas limpas desidratadas desenvolvem-se em situações de drenagem significativa. A desidratação e o desequilíbrio hidroelectrolítico dificultam e atrasam a cicatrização.

As feridas exsudativas são consequência de um aumento da permeabilidade capilar, provocada por inúmeras condições patológicas. Os principais constituintes do exsudado são fluidos extravasados dos vasos sanguíneos, material secretado (fatores de crescimento) e fragmentos de células mortas. Também pode conter material derivado de microrganismos contaminantes. A quantidade de exsudado varia ao longo do processo de cicatrização. Existe em grande quantidade na fase inflamatória, podendo ser indicador da presença de infecção, e, em menor quantidade, na fase de epitelização. Regra geral, o exsudado das feridas agudas é rico em fatores de crescimento que promovem a mitose e a migração de fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos. O exsudado das feridas crônicas contém grandes quantidades de enzimas de degradação de tecidos (colagenases, metaloproteinases e elastases).

As feridas mistas resumem-se a uma combinação das características das feridas supracitadas, podendo, então, apresentar, exsudado, necrose, infecção e zonas de diferentes níveis de cicatrização. No que concerne às feridas infetadas, há que referir que, a infecção pode ser causada por diferentes microrganismos, originando diferentes tipos de infecção, com diferentes características e diferentes sinais clínicos (tabela I) ^[1,9,11,12].

Tabela I – Tipo de infecção, características, microrganismos responsáveis e sinais clínicos ^[1]

Tipo de Infecção	Caraterísticas	Tipo de Organismo	Sinais Clínicos
Piogénica	Baixa produção de pús	<i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pús amarelo cremoso Pús e celulite extensa Pús com mau odor Pús azul-esverdeado.
Pútrida	Destruição celular	<i>Proteus vulgaris</i> e <i>Escherichia coli</i>	Destruição de tecido e produção de mau odor.
Anaeróbia	Produção de toxinas	<i>Clostridium tetani</i> (Tétano) <i>Clostridium perfringens</i> (Gangrena gasosa)	Toxinas que causam rapidamente espasmos dos músculos esqueléticos e convulsões. Edema rápido dos tecidos e necrose, exsudado, gás endo e exo-toxinas com rápida intoxicação do organismo.
Rábica	Penetração do vírus no Sistema Nervoso Central	Vírus da raiva – <i>Haemolytic</i>	Transmitido pela saliva do animal.
Eripsela	Eritema, febre, suores	<i>Streptococci</i>	Penetra facilmente por zonas da pele fragilizadas ou com erosão.

(Adaptado de *Feridas Uma Arte Secular: Avanços Tecnológicos no Tratamento de Feridas*, 2006)

3.3 | Úlceras

Na prática clínica, as úlceras da perna e as úlceras do pé diabético têm um lugar de destaque e devem ser mencionadas pelo número de pessoas que afetam. Estas podem dividir-se, de acordo com a sua origem, em: Úlceras Venosas – secundárias à existência de hipertensão venosa, cuja causa mais predisponente é a insuficiência venosa crónica; Úlceras Arteriais – resultantes de uma perfusão tecidual inadequada nos membros inferiores, que pode advir de um bloqueio total ou parcial da circulação sanguínea, designada por doença vascular periférica^[1,11,12]; Úlcera Diabética – a neuropatia sensorial periférica parece ser a causa mais comum deste tipo de úlcera, sendo a doença vascular periférica apontada como a principal origem. No entanto, este tipo de úlceras culminam de uma combinação de fatores: doença vascular periférica, neuropatia periférica e infeção da ferida. É de destacar que, os microrganismos mais comumente associados a este tipo de infeção são: em primeiro lugar, os *Staphylococcus*, seguindo-se os *Streptococcus*, depois *Enterobacteriaceas* e por fim, *Pseudomonas*. Em feridas profundas, poderão ocorrer espécies de *Clostridium*. A diabetes é uma doença à qual surge sempre associado um enorme risco de desenvolvimento de doenças crónicas^[1,2,5,12,13]; Úlcera de pressão – é causada por uma obstrução capilar, geralmente associada à pressão, com consequente isquémica tecidual. As principais complicações resumem-se a septicémia e osteomielite. Ocorrem essencialmente ao nível do sacro, trocânteres, calcanhares e nádegas, devido à maior pressão que estas localizações sofrem pelo peso corporal^[1,12,13]; Queimaduras – são lesões dos tecidos orgânicos, decorrentes de um traumatismo de origem térmica. Neste caso, a pele sofre danos que levam à perda de calor, perda de fluidos e à diminuição da resistência à infeção. Os vasos sanguíneos, por ação do calor, libertam substâncias vasoativas, nomeadamente, citoquinas e mediadores de inflamação, causando aumento da temperatura local e rubor. Pode, também, ocorrer aumento da permeabilidade vascular e, até mesmo, degradação de capilares, o que pode causar perda de fluídos ricos em proteínas para o espaço intersticial, levando à formação de edema. A perda da integridade da barreira cutânea cria uma porta de entrada para bactérias, aumentando o risco de infeção^[1].

3.4 | Abordagens Terapêuticas Convencionais e Protocolos

O tratamento de uma ferida passa pelo controlo dos sintomas e a prevenção de possíveis complicações, procurando proporcionar ao doente o maior conforto, garantindo-lhe qualidade de vida. O objetivo é criar um ambiente que promova a cicatrização, ou seja, remover-se, se necessário, o tecido necrosado, o pús e o excesso de exsudado. Se infetada, terá que se identificar o microrganismo causador (consultar Anexo I). Em termos gerais,

inicia-se com a lavagem e limpeza da ferida, processo que terá que ser repetido diariamente. Segue-se o uso de antissépticos tópicos, se necessário. Porém, o seu uso é controverso por terem propriedades citotóxicas, provocando atraso no processo de cicatrização. Todas as feridas infetadas deverão ser tratadas por via sistêmica, usando a antibioterapia adequada, daí a necessidade precoce de identificar o agente patogénico causador, recorrendo a um antibiograma. No entanto, têm surgido cada vez mais resistências aos antibióticos normalmente usados na clínica, pelo que, urge a necessidade de novas substâncias que possam dar resposta a estas situações, tais como agentes de aplicação tópica ^[1,2]. Contudo, a aplicação de antibióticos tópicos não reúne consenso, pois a sua eficácia é incerta e, podem levar ao desenvolvimento de sensibilização cutânea e resistências antibacterianas. São muitas vezes usados apenas como coadjuvantes da antibioterapia sistêmica. Por último, mas não menos importante, é de referir o material de penso. Existem inúmeros e podem ser agrupados em seis categorias: Absorventes, Desbridantes, Hemostáticos, Impregnados, Promotores de cicatrização e Filmes. São distinguidos de acordo com a sua principal indicação ou função, mas também de acordo com as características da ferida, tais como, aderência, capacidade de absorção, transparência, permeabilidade à água, oxigénio e microrganismos. Apresenta-se, nos anexos II e III, informação sobre o tipo de penso aplicar em cada ferida, o grupo a que pertence cada penso, vantagens e desvantagens e nomes comerciais ^[1].

4 | Alternativas às Abordagens Terapêuticas Convencionais – Ativos de Origem Natural

O uso de ingredientes ativos de origem vegetal detém um potencial singular na terapêutica de úlceras e feridas, dada a sua vasta diversidade, aliada à possibilidade de combinação de propriedades complementares. Procuram-se propriedades como atividade antibacteriana, antivírica, antifúngica, sendo uma vantagem a presença simultânea de, por exemplo, propriedades anti-inflamatória, antioxidante e de regeneração cutânea ^[2]. As seções seguintes descrevem ativos de origem vegetal, para os quais, as evidências científicas fundamentam o seu potencial enquanto adjuvantes no tratamento de feridas.

4.1 | Calendula officinalis (L.), folium

A *Calendula officinalis* é uma planta pertencente à família *Asteraceae* ^[3], de nome comum, em português, calêndula ou margarida, e cujas virtudes medicinais são reconhecidas desde as antigas civilizações. A substância vegetal medicinal é constituída pelas folhas onde foram revelados como constituintes principais, saponinas triterpénicas, alcóois triterpénicos, flavonóides e cumarinas. É valorizada pelas propriedades anti-inflamatórias, úteis no alívio de inflamações da pele e das mucosas de pouca gravidade e, ainda, como coadjuvante na

cicatrização de feridas. Para efeitos de registo de medicamentos, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) reconhece preparações vegetais de *Calendula officinalis* L., *folium*, para aplicação tópica por uso direto ou incorporadas em formas farmacêuticas líquidas ou semissólidas: a) Extrato líquido (DER 1:1), solvente etanol a 40-50%; b) Extrato líquido (DER 1: 1.8-2-2), solvente etanol a 40-50%; c) Tintura (DER 1:5), solvente etanol a 70-90%; d) Extrato líquido (DER 1:10), óleo vegetal, com 2-8% de planta e e) Pomada (1:5 – 1:25) contendo 4-20% de planta. A posologia recomendada para os extratos líquidos deve corresponder à administração de 2-5% de substância vegetal, enquanto para a pomada se indica 4-20% de substância vegetal ^[14]. Estudos não-clínicos demonstraram plausibilidade do extrato etanólico a 70%, bem como da pomada para acelerar a cicatrização de feridas cutâneas e cirúrgicas infectadas ^[15]. O extrato etanólico apresenta, também, ação antimicrobiana contra algumas espécies de *Staphylococcus aureus* ^[16]. Um ensaio clínico de fase III (randomizado, aberto e com grupo controlo) demonstrou a eficácia de uma pomada de calêndula para o tratamento de manutenção de queimaduras cutâneas de 2º e 3º grau, e a melhor tolerância comparativamente com outros tratamentos avaliados ^[17].

4.2 | *Centella asiatica* (L.) Urban, *herba*

A *Centella asiatica* é uma planta da família *Apiaceae*, originária de regiões tropicais e subtropicais pantanosas e margens de rios. A substância medicinal é constituída pelas partes aéreas da planta. Apresenta, como constituintes, saponósidos triterpénicos, nomeadamente o asiaticósido e o madecassósido, saponinas triterpénicas, destacando-se o ácido asiático e o ácido madecássico, flavonóides e fitoesteróis, sendo todos estes, isoladamente e em conjunto, os responsáveis pelas propriedades desta planta ^[3,18]. Está referenciada para o tratamento de feridas infectadas, queimaduras e escaras hipertróficas ^[19]. No mercado Europeu estão comercializados medicamentos cujos ativos são preparações de *Centella asiatica*, nomeadamente, Madecassol®, Centellase® ou Blastoestimulina® (consultar Anexo IV). Essas preparações identificadas como, Extrato Titulado de *Centella asiatica* (ETCA ou TECA) ou Fracção Total de Triterpenos de *Centella asiatica* (CATTf ou TTFCA) e Fração total de Triterpenos de *Centella asiatica* contendo ácido asiático e ácido madecássico (60%) (TTF). Correspondem a um único tipo de extrato etanólico a 70% (v/v) purificado e refinado por intervenção química, contendo cerca de 40% de asiaticósidos e 60% de geninas ^[20]. Os processos de purificação e refinação excedem os tipificados pela Diretiva 2004/24/EC ^[21] pelo que, para efeitos regulamentares, não é considerado uma preparação vegetal ^[22]. São de referir os produtos comerciais que correspondem às apresentações, a) Creme a 1%, b) Pomada a 1%, c) Pó a 2%, d) Pensos esterilizados e impregnados com extrato TECA; e e) Comprimidos para

administração oral contendo 10mg ou 30mg de extrato TECA ^[18, 20]. A indicação, “adjuvante para o tratamento de feridas” é fundamentada em evidências de estudos pré-clínicos *in-vivo*, provando que os constituintes triterpênicos, levam a um aumento dos níveis de ADN, proteínas e colagénio total, permitindo, assim, aumentar a proliferação celular e a colagénese no local da ferida ^[23]. Promovem, ainda, a angiogénese ^[24], possuem propriedades anti-inflamatórias ^[25] e, mostram-se dotados de atividade antioxidante, porém, de uma forma diretamente dependente da concentração ^[26]. Ensaio clínico realizado com o TTFCA mostraram-se promissores ao nível da insuficiência venosa crónica (CVI), pois, houve uma melhoria nas alterações das paredes dos vasos e, uma consequente ação de proteção do endotélio. O TTFCA é ativo na microcirculação venosa e, também, na microangiopatia diabética, provavelmente, por aprimorar a síntese de colagénio e glicosaminoglicanos ^[27,28], melhorar a microcirculação, diminuir a permeabilidade capilar, a vasodilatação e a pressão de CO₂ ^[29] (características fundamentais para a redução do edema). O TTFCA tem, assim, uma ação de proteção contra a deterioração da microcirculação em doentes diabéticos com microangiopatias ^[20,30].

4.3 | *Hypericum perforatum* (L.), herba

O *Hypericum perforatum* L. é uma planta da família *Clusiaceae*. Ocorre em toda a Europa, exceto na Islândia. Em Portugal, é conhecido pelo nome comum de hipericão ou erva-de-São João. A substância vegetal medicinal é constituída pelas partes floridas que contêm, entre outros constituintes, naftodiantronas (hipericina, pseudo-hipericina, iso-hipericina, proto-hipericina, flavonóides (hiperósido), derivados do floroglucinol (hiperforina), proantocianidinas e taninos. Os extratos não aquosos da parte aérea florida são valorizados pelos efeitos anti-inflamatórios, cicatrizantes, indutores da diferenciação dos queratinócitos e estimulantes da epitelização cutânea ^[3,31]. É relatado o uso tradicional desta planta para tratamento de feridas cutâneas, eczemas, escaras de decúbito e queimaduras ^[31-33]. A EMA reconhece o uso tradicional de diversas preparações vegetais de hipericão para a indicação de “tratamento de inflamações da pele de pouca gravidade e como adjuvantes na cicatrização de feridas”, nomeadamente: *a) extratos líquidos (DER 1:4-20), óleo vegetal; b) tintura (DER 1:10), solvente etanol a 45-50% (v/v); c) tintura (DER 1:5), solvente etanol a 50% (v/v)* ^[32]. A literatura científica documenta as propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, adstringentes, antioxidantes e antibacterianas. Quanto à atividade antioxidante, assim como, captadora de radicais livres, pensa dever-se à sua riqueza em flavonóides ^[34]. Resultados de investigação não clínica suportam a plausibilidade da influência favorável de extratos de *H. perforatum* na cicatrização de feridas, nomeadamente, a evidência de estimulação da produção de colagénio em culturas de fibroblastos de embriões

de frango ^[35]. Promissoras propriedades como, antimicrobianas, anti-inflamatórias, a estimulação da motilidade fibroblástica e a diferenciação de queratinócitos são-lhe também associadas ^[35-37]. Um ensaio clínico conduzido com 21 doentes com dermatite atópica subaguda revelou a utilidade de formulações com hipericão e reforça a plausibilidade do seu uso como adjuvante na terapêutica de feridas, queimaduras e úlceras ^[38].

4.4 | *Melaleuca alternifolia* Cheel, *aetheroleum*

A *Melaleuca alternifolia* é uma planta da família *Myrtaceae*, característica da flora da Austrália. É, também, designada por Planta do chá ^[3]. O seu óleo essencial (TTO – *Tea tree oil*) contém, como principais componentes o 4-terpineol, o α -pineno, o limoneno, o terpineno, o terpinoleno, o p-cimeno, o cineol e o linalol ^[3,39]. É referenciado para tratamento de pequenas feridas superficiais, sob a forma de preparações líquidas contendo 0.5-10% de óleo essencial^[40]. O TTO é dotado de propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, anti-inflamatórias e analgésicas ^[41]. É ativo contra *Staphylococcus aureus*, uma das espécies bacterianas clinicamente relevantes em feridas infetadas em concentrações de 0.5%. É, também, ativo contra *Staphylococcus* coagulase-negativo, incluindo estirpes resistentes à meticilina (MRSA), *Streptococcus spp.* ^[41-43] e *Pseudomonas aeruginosa* ^[44], agentes infecciosos frequentes em feridas. O largo espectro de ação do TTO é essencialmente atribuído ao 4-terpineol e 1,8-cineol ^[45]. A sua penetração na pele ronda os 2-4%, apresentando como desvantagem o facto de ser volátil, pelo que, a maior parte da dose aplicada na pele evapora antes de ser absorvida ^[46]. Foram realizados ensaios clínicos, no sentido de provar a sua eficácia na cicatrização de feridas e lesões cutâneas *minor*. Concluiu-se que o TTO é mais eficaz que a clorhexidina ou a sulfadiazina de prata (compostos normalmente utilizados na terapêutica de feridas como antisséptico e antimicrobiano, respetivamente ^[3]), na limpeza superficial da pele e lesões cutâneas, sendo uma alternativa que deve ser considerada aquando de regimes de erradicação de MRSA. Destaca-se a eficácia de um creme de TTO a 10% na limpeza de lesões, feridas e úlceras ^[39,40,47,48]. De notar, também, o potencial do TTO como acelerador da cicatrização cutânea ^[49].

4.5 | *Achillea millefolium* (L.), *flos & herba*

A *Achillea millefolium* é uma planta da família *Asteraceae*, nativa da Europa e da Ásia Ocidental^[3]. O hidrolato, subproduto da destilação das partes aéreas floridas, contém vestígios dos compostos aromáticos existentes no óleo essencial, nomeadamente, pró-azulenos, α -pineno, β -pineno, cariofileno e cetonas.

A nível cutâneo, é usada a infusão da parte aérea florida (3.5g de planta fragmentada em 250 mL de água). Na infusão, além de compostos hidrossolúveis, podem ser encontrados vestígios dos compostos aromáticos do óleo essencial, nomeadamente, pró-azulenos, α -pineno, β -pineno e cariofileno ^[50]. A alegação de atividade anti-inflamatória da infusão é plausível, já que, ensaios pré-clínicos com um extrato a 0.2 mg/mL, evidenciaram a inibição em cerca de 41% da exocitose da elastase dos neutrófilos, induzida pelo fator de ativação plaquetar (PAF), bem como, a inibição da biossíntese de prostaglandinas em 21% ^[51]. Em ensaios *in vivo*, um extrato aquoso das flores secas promoveu a redução, em cerca de 35%, de edemas da pata induzidos por leveduras em ratinhos, efeito comparável ao de dois AINE's, indometacina e fenilbutazona, que reduzem a inflamação em cerca de 44% e 26%, respetivamente ^[52]. Os extratos aquosos apresentam, também, propriedades antioxidantes, relacionadas com o seu conteúdo em compostos fenólicos ^[53]. As infusões das flores pulverizadas mostram-se protetoras dos eritrócitos e leucócitos, impedindo danos oxidativos induzidos pelo peróxido de hidrogénio. Tal ação é comprovada pelo aumento da atividade da catalase, superóxido dismutase e glutatíon peroxidase, assim como, pela diminuição da glutatona nas células e peroxidação lipídica ^[54].

4.6 | *Arnica montana* (L.), *flos*

A *Arnica montana* é uma planta da família *Asteraceae*, espontânea na Europa, crescendo em Portugal nas areias, prados e pastagens de montanha. Apresenta, como constituintes característicos, lactonas sesquiterpénicas (tiglato de helenalina e di-hidro-helenalina), bem como ácidos fenólicos e derivados, fitosteróis e óleo essencial ^[3]. A monografia Europeia inclui preparações vegetais de *Arnica*, nomeadamente, tinturas, DER 1:10 em álcool a 70%, DER 1:10 e 1:5 em álcool a 60%, bem como um extrato líquido de flores frescas DER 1:20, solvente etanol a 50%, para administração em formas semissólidas, para uso cutâneo, nomeadamente, pomadas com tintura a 20-25% e pomada com extrato líquido a 50% ^[55]. Reconhece-se o uso tradicional para o tratamento da dor e inflamação resultante de lesões de pouca gravidade, incluindo queimaduras, equimoses, hematomas e petéquias ^[56]. Ensaios pré-clínicos com tinturas e extratos etanólicos comerciais (*Arnica tincture*, Arbo – Farmacopeia Alemã e *ArnikaGel* – Kneipp Company), evidenciaram a redução da ativação de fatores de transcrição nucleares, tais como, o NF- κ B e NF-AT, proteínas responsáveis pela transcrição de genes que levam à expressão de mediadores inflamatórios. Esta inibição está diretamente relacionada com a composição qualitativa e quantitativa em lactonas sesquiterpénicas dos extratos ^[57]. Ensaios *in vivo* comprovaram que a aplicação das tinturas não induz hipersensibilidade de contacto ^[58].

4.7 | *Ginkgo biloba* (L.), *folium*

A *Ginkgo biloba* é uma espécie da família *Ginkgoaceae*, originária da China, Japão e Coreia, onde é considerada uma árvore sagrada, mas cultivada em todos os continentes. Como constituintes, apresenta os ginkgólidos A, B, C e M, flavonóides, biflavonóides e proantocianidinas ^[3]. Reconhece-se, na União Europeia, o seu uso tradicional e uso bem estabelecido de diversas preparações vegetais (extratos secos (DER 35-67:1), solvente acetona a 60% (m/m) - (EGb 761) e a planta pulverizada), com indicação para alívio de alterações da circulação sanguínea. As preparações podem ser formuladas em formas sólidas ou líquidas para administração oral ^[59]. Os seus efeitos resultam no fortalecimento do sistema vascular, particularmente a nível venoso, através da estimulação da circulação ^[60]. Parece, também, aumentar a capacidade de deformabilidade das células sanguíneas, diminuindo, assim, a agregação das mesmas e, conseqüentemente, favorecendo a fluidez sanguínea ^[61]. Para além destes efeitos, o EGb 761 está referenciado como antioxidante, nomeadamente, como captador de radicais livres, possivelmente, pelo seu conteúdo em flavonóides ^[62]. Ensaio clínico realizados com o EGb 761, evidenciaram redução da agregação plaquetar induzida por PAF, podendo ser uma alternativa na terapêutica de doenças vasculares periféricas, prevenindo a ocorrência de feridas e úlceras cutâneas (por exemplo, em microangiopatias diabéticas) ^[63]. Outro ensaio clínico, com uma formulação Dinamarquesa, Gibidyl Forte, revelou os efeitos vasodilatadores, melhorando a circulação sanguínea, sem, no entanto, levar a alterações da pressão sanguínea ^[64].

4.8 | *Melilotus officinalis* (L.), *herba*

O *Melilotus officinalis* é uma espécie da família *Fabaceae*, nativa da Europa, Norte de África e regiões temperadas da Ásia. Apresenta, como constituintes principais, os heterósidos cumarínicos (de entre os quais predomina o melilotósido, que por hidrólise origina cumarina e cumarinas livres, a escopoletina e umbeliferona), flavonóides, saponósidos derivados do ácido oleanólico (melilotigenina) e ácidos fenólicos (ácido melilótico) ^[3]. A Monografia Europeia reconhece o uso tradicional no alívio dos sintomas de desconforto e sensação de pernas pesadas, relacionados com perturbações *minor* na circulação venosa. Estão referenciadas diversas preparações vegetais para uso oral: a) substância vegetal fragmentada; b) substância vegetal pulverizada; c) extratos líquidos (DER 1:1), solvente etanol a 30% (v/v); d) extratos secos (DER 3-5:1), solvente água; e) extratos secos (DER 5-7:1), solvente etanol a 50% (v/v); f) extratos secos (DER 4-8:1), solvente etanol a 25% (m/m); g) extratos secos (DER 4.2-7.5:1), solvente metanol a 50% (v/v); h) extratos secos (DER 4-8:1), solvente etanol a 35%

(v/v); i) extratos secos (DER 6-9:1), solvente etanol a 90% (v/v) e j) extratos secos (DER 7-9:1), solvente metanol a 30% (v/v) [65]. Estudos pré-clínicos evidenciam plausibilidade dos efeitos anti-inflamatórios, anticoagulantes, antibacterianos e estimuladores da microcirculação [66]. O meliloto integra a linha de medicamentos à base de plantas, Semeli (Angipars™), formas oral, tópica e intravenosa, com indicação para o tratamento de úlceras do pé diabético. Ensaios clínicos evidenciaram a estimulação da proliferação das células do endotélio, a ativação de processos de neoangiogénese vascular e o favorecimento do fluxo sanguíneo e, consequentemente, da oxigenação tecidual [67-69].

4.9 | *Origanum dictamnus* (L.), herba

O *Origanum dictamnus* é uma espécie nativa da Grécia, pertence à família *Lamiaceae*. A substância vegetal fragmentada (30-75g) sob a forma de infusão ou decocção num litro de água, é indicada, para uso cutâneo, no alívio de inflamações *minor* e de queimaduras. Possui ácido salvianólico P, monoterpenos, ácidos fenólicos e flavonóides [70]. Combina efeitos antissépticos e anti-inflamatórios, podendo, por isso, ser um adjuvante útil no tratamento de queimaduras, úlceras e feridas [71-74]. É referido, também, como antioxidante pelo seu conteúdo em derivados fenólicos [75,76].

4.10 | *Solanum dulcamara* (L.), stipites

A *Solanum dulcamara* é uma planta da família *Solanaceae*. É nativa da Europa e Ásia, tendo, como constituintes principais, alcalóides e saponinas. Infusões ou decocções da substância vegetal fragmentada são indicadas no tratamento de eczemas, sendo que, a decocção pode ser usada, diretamente, para a lavagem de feridas ou, então, para impregnação de pensos [77]. Os extratos aquosos das partes aéreas mostram uma elevada inibição do fator de ativação plaquetar indutor da exocitose [78]. Demonstram, também, atividade antibacteriana contra o *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* [79].

4.11 | *Vitis vinifera* (L.), folium

A *Vitis vinifera* é uma espécie da família *Vitaceae*, cujos constituintes principais são taninos, flavonóides, ácidos fenólicos e antocianidinas [3]. Na União Europeia está reconhecido o uso tradicional, de diversas preparações vegetais para o tratamento de distúrbios da circulação venosa e da fragilidade capilar cutânea: a) folhas fragmentadas da substância vegetal seca para preparação de infusão ou b) extratos secos (DER 3:1), solvente água, para uso oral; c) extrato (DER: 4-6:1) solvente água, para aplicação cutânea sob a forma de creme (282mg de extrato em 10g de creme) [80]. Num estudo, um extrato standardizado das folhas (AS 195 – extrato

seco obtido das folhas (DER 4-6:1), solvente água) induziu a reparação do endotélio vascular, protegendo-o contra o extravasamento de fluído induzido pelos mediadores inflamatórios e, reduziu a inflamação ^[81,82]. Revelou ainda capacidade antioxidante ^[83]. Um conjunto de ensaios clínicos foi realizado no sentido de, avaliar a eficácia e segurança de um extrato seco das folhas (DER de 4-6:1, solvente água) (AS 195), no tratamento da insuficiência venosa crónica (CVI). Os resultados foram promissores, tanto em termos de segurança como eficácia, contudo, nem sempre, estatisticamente significativas. Mais estudos deverão ser realizados a fim de se maximizar os resultados obtidos e chegar-se a uma conclusão ^[84-88].

5 | Conclusão

O tratamento de feridas é um processo bastante complexo e que envolve a expressão de numerosos fatores de crescimento que, promovem a migração celular e a proliferação, produção de nova matriz tecidual e a deposição de colagénio ^[31]. A informação referente às plantas estudadas, permite afirmar que a eficácia das diversas preparações vegetais medicinais no tratamento de feridas, pode ser atribuída a efeitos captadores de radicais livres, propriedades antimicrobianas, aumento da viabilidade de fibras de colagénio, melhoria da circulação, prevenção do dano tecidual e promoção da síntese de ADN e reparação cutânea. As referidas preparações vegetais não apresentam um único tipo de constituintes, podendo reconhecer-se vários tipos, nomeadamente triterpenos, alcalóides, flavonóides, taninos e saponinas ^[4]. Novas estratégias para o desenvolvimento de produtos destas plantas, cujas propriedades remontam ao uso tradicional, poderão proporcionar alternativas mais eficazes para o tratamento de feridas. É uma área de interesse crescente, que deve merecer a atenção da investigação farmacêutica, no sentido de contribuir para a redução da elevada prevalência de feridas na população e, consequentes impactos sociais e económicos.

6 | O Papel do Farmacêutico na prevenção e tratamento de feridas cutâneas

O Farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, tem um lugar de destaque e de proximidade junto do utente, devendo prezar a sua saúde. Deve, por isso, reforçar a ideia de que, a prevenção é o melhor remédio. No aconselhamento para a prevenção de feridas deve fazer notar a importância de:

- a) Exercício físico diário e adequado a cada faixa etária;
- b) Alimentação equilibrada e cuidada;
- c) Inspeção diária dos pés e de todas as zonas do corpo e, em caso de patologias associados, ou, em caso de doentes acamados, a vigilância e controlo de evidências de feridas ou úlceras cutâneas;
- d) Tratamento precoce, evitando, assim, consequências mais graves.

Tendo em conta os seus conhecimentos na área das Plantas Medicinais, das Tecnologias Farmacêuticas, Farmacologia e Microbiologia, o Farmacêutico está apto a aplicar os seus conhecimentos nesse aconselhamento.

“Seja sempre curioso! Não espere que o conhecimento vá ter consigo; você é que tem de ir ter com ele” ^[1]

(Sudie Back)

7 | Referências bibliográficas

- [1]. ROCHA, M. J.; CUNHA, E. P.; DINIS, A. P.; COELHO, C. – **Feridas Uma Arte Secular: Avanços Tecnológicos no Tratamento de Feridas**. 2ª edição. Coimbra: MinervaCoimbra, 2006. ISBN 972-798-176-3.
- [2]. SIENKIEWICZ, M.; POZNANSKA-KUROWSKA, K.; KASZUBA, A.; KOWALCZYK, E. – **The antibacterial activity of geranium oil against Gram-negative bacteria isolated from difficult-to-heal wounds**. Burns. (2013), 6 páginas.
- [3]. CUNHA, A. P.; SILVA, A. P.; ROQUE, O. R.; CUNHA, E. – **Plantas e Produtos Vegetais em Cosmética e Dermatologia**. 1ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2004. ISBN: 972-31-1069-5.
- [4]. THAKUR, R.; JAIN, N.; PATHAK, R.; SANDHU, S. S. – **Practices in Wound Healing Studies of Plants**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. (2011), ID Artigo 438056, 17 páginas.
- [5]. SEN, C. K.; ROY, S. – **Wound healing**. In: NELIGAN, P. C., Plastic Surgery. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. ISBN 978-1-4377-1733-4, p. 240-266.
- [6]. MIRASTSCHISKI, U.; JOKUSZIES, A.; VOGT, P. M. – **Skin wound healing: Repair biology, wound, and scar treatment**. In: NELIGAN, P. C., Plastic Surgery. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. ISBN 978-1-4377-1733-4, p. 267-296.
- [7]. EMING, S. A. – **Biology of Wound Healing**. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V., Dermatology. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012. ISBN 978-0-7234-3571-6, p. 2313-2325.
- [8]. SIMON, B. C.; HERN, H. G. – **Wound Management Principles**. In: MARX, J. A.; HOCKBERGER, R. S.; WALLS, R. M., Rosen's Emergency Medicine. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2014. ISBN 978-1-4557-0605-1, p. 751-766.
- [9]. LEONG, M.; PHILLIPS, L. G. – **Wound Healing**. In: TOWNSEND, C. M.; BEAUCHAMP, R. D.; EVERS, B. M.; MATTOX, K. L., Sabiston Textbook of Surgery. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012. ISBN 9781437715606, p. 151-177.
- [10]. HAGHDOOST, F.; MAHDAVI, M. M. B.; ZANDIFAR, A.; SANEI, M. H.; ZOLFAGHARI, B.; JAVANMARD, S. H. – **Pistacia atlantica Resin Has a Dose-Dependent Effect on Angiogenesis and Skin Burn Wound Healing in Rat**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. (2013), ID Artigo 893425, 8 páginas.

- [11]. LOCKWOOD, R. – **Wound Repair**. In: ADAMS, J. G., Emergency Medicine. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. ISBN 978-1-4377-3548-2, p. 1559-1567.
- [12]. MARSTON, W. A. – **Wound Care**. In: CRONENWETT, J. L.; JOHNSTON, W., Rutherford's Vascular Surgery. EUA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2014. ISBN: 978-1-4557-5304-8, p. 1221-1240.
- [13]. JAMSHIDI, R. – **Wound Management**. In: AUERBACH, P. S., Wilderness Medicine. EUA: Mosby, an imprint of Elsevier, 2012. ISBN 978-1-4377-1678-8, p. 434-442.
- [14]. PITTNER, H.; LANGER, R. – **Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the community list *Calendula officinalis* L., flos**. Londres: EMA/HMPC, 6 de Março de 2008. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [15]. KLOUCHEK-POPOVA, E.; POPOV, A.; PAVLOVA, N.; KRUSTEVA, S. – **Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from *Calendula officinalis***. Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. Vol. 8 (1982), 63-67.
- [16]. DUMENIL, G.; CHEMLI, R.; BALANSARD, G.; GUIRAUD, H.; LALLEMAND, M. – **Evaluation of antibacterial properties of marigold flowers (*Calendula officinalis*) and mother homoeopathic tinctures of *C. officinalis* and *C. arvensis***. Ann Pharm Fr. Vol 38 (1980), 493-499.
- [17]. LIEVRE, M.; MARICHY, J.; BAUX, S.; FOYTIER, J.L.; PERROT, J.; BOISSEL, J.P. – **Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns**. Clinical Trials Meta Anal. Vol. 28 (1992), 9-12.
- [18]. BYLKA, W.; ZNAJDEK-AWIZEN, P.; STUDZINSKA-SROKA, E.; DANCZAK-PAZDROWSKA, A.; BRZEZINSKA, M. – ***Centella asiatica* in Dermatology: An Overview**. Phytotherapy Research. Vol. 28 (2014), 1117-1124.
- [19]. BYLKA, W.; ZNAJDEK-AWIZEN, P.; STUDZINSKA-SROKA, E.; BRZEZINSKA, M. – ***Centella asiatica* in cosmetology**. Postep Derm Alergol. Vol. 1 (2013), 46-49.
- [20]. DELBÒ, M.; CALAPAI, G. – **Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba**. Londres: EMA/HMPC, 25 de Novembro de 2010. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

[21]. DIRECTIVE 2004/24/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Official Journal of the European Union. L 136 (30.4.2004) 85-90.

[22]. **Public Statement on *Centella asiatica* (L.) Urban, Herba**. Londres: EMA/HMPC, 17 de Setembro de 2009. [Acedido a 8 de Junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

[23]. SUGUNA, L.; SIVAKUMAR, P.; CHANDRAKASAN, G. – **Effects of *Centella asiatica* extract on dermal wound healing in rats**. Indian J Exp Biol. Vol. 34 (1996), 1208-1211.

[24]. COLDREN, C.D.; HASHIM, P.; ALI, J.M.; OH, S.K.; SINSKEY, A.J.; RHA, C. – **Gene expression changes in the human fibroblast induced by *Centella asiatica* triterpenoids**. Planta Med. Vol. 69 (2003), 725-732.

[25]. CHEN, Y.J.; DAI, Y.S.; CHEN, B.F.; CHANG, A.; CHEN, H.C.; LIN, Y.C. *et al.* – **The effect of tetrandrine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats**. Biol Pharm Bull. Vol. 22 (1999), 703-706.

[26]. ABDUL, H. A.; SHAH, Z.M.; MUSE, R.; MOHAMED, S. – **Characterisation of antioxidative activities of various extracts of *Centella asiatica* (L.) Urban**. Food Chem. Vol. 77 (2002), 465-469.

[27]. INCANDELA, L.; CESARONE, M.R.; CACCHIO, M.; DE SANCTIS, M.T.; SANTAVENERE, C.; D'AURO, M.G.; BUCCI, M.; BELCARO, G. – **Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy**. Angiology. Vol. 52(2) (2001a), 9-13.

[28]. INCANDELA, L.; BELCARO, G.; DE SANCTIS, M.T.; CESARONE, M.R.; GRIFFIN, M.; IPPOLITO, E.; BUCCI, M.; CACCHIO, M. – **Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in the treatment of venous hypertension: a clinical, prospective, randomized trial using a combined microcirculatory model**. Angiology. Vol. 52(2) (2001b), 61-67.

[29]. CESARONE, M.R.; BELCARO, G.; RULO, A.; GRIFFIN, M.; RICCI, A.; IPPOLITO, E.; DE SANCTIS, M.T.; INCANDELA, L.; BAVERA, P.; CACCHIO, M.; BUCCI, M. – **Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO₂-CO₂, and leg volumetry**. Angiology. Vol. 52(2) (2001), 45-48.

- [30]. CHONG, N. J.; AZIZ, Z. – **A Systematic Review of the Efficacy of *Centella asiatica* for Improvement of the Signs and Symptoms of Chronic Venous Insufficiency.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. (2013), ID Artigo 627182, 10 páginas.
- [31]. WOLFLE, U.; SEELINGER, G.; SCHEMPP, C.M. – **Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).** Planta Médica. Vol. 80 (2014), 109-120.
- [32]. **Assessment Report on *Hypericum perforatum* L., herba.** Londres: EMA/HMPC, 12 de Novembro de 2009. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [33]. ASGARPANA, J. – **Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L.** African Journal of Pharmacy and Pharmacology. Vol. 6, nº 19 (22 de Maio de 2012) 1387-1394.
- [34]. ZOU, Y.; LU, Y.; WEI, D. – **Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro.** J Agric Food Chem. Vol. 52 (2004), 5032-5039.
- [35]. OZTURK, N.; KORKMAZ, S.; OZTURK, Y. – **Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts.** J. Ethnopharmacol. Vol. 3 (2006), 33-39.
- [36]. GIBBONS, S.; OHLENDORF, B.; JOHNSEN, I. – **The genus *Hypericum*-a valuable resource of anti-*Staphylococcal* leads.** Fitoterapia. Vol. 73 (2002), 300-304.
- [37]. SOSA, S.; PACE, R.; BORNANCIN, A.; MORAZZONI, P.; RIVA, A.; TUBARO, A.; DELLA LOGGIA, R. – **Topical antiinflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L.** J Pharm Pharmacol. Vol. 59 (2007), 703-709.
- [38]. SCHEMPP, C.M.; WINDECK, T.; HEZEL, S.; SIMON, J.C. – **Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream-a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison.** Phytomedicine. Vol. 10 (2003), 31- 37.
- [39]. PAZYAR, N.; YAGHOUBI, R.; BAGHERANI, N.; KAZEROUNI, A. – **A review of applications of Tea Tree Oil in dermatology.** International Journal of Dermatology. Vol. 52 (2013) 784-790.
- [40]. DELBÒ, M.; CALAPI, G. – **Assessment report on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other**

- species of *Melaleuca, aetheroleum***. Londres: EMA/HMPC, 24 de Novembro de 2014. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [41]. CARSON, C.F.; RILEY, T.V.; COOKSON, B.D. – **Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent**. Journal of Hospital Infection. Vol. 40 (1998), 175-178.
- [42]. HALCÓN, L.; MILKUS, K. – ***Staphylococcus aureus* and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial**. Am J. Infect Control. Vol 32. Nº7. (2004), 402-408.
- [43]. CARSON, C.F.; HAMMER, K.A.; RILEY, T.V. – **In-vitro activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against *Streptococcus spp.*** J Antimicrob Chemother. Vol. 37. Nº6 (1996), 1177-1178.
- [44]. LONGBOTTOM, C.J.; CARSON, C.F.; HAMMER, K.A.; MEE, B.J.; RILEY, T.V. – **Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil is associated with the outer membrane and energy-dependent cellular processes**. J Antimicrob Chemother. Vol. 54. Nº2 (2004), 386-392.
- [45]. FURNERI, P.M.; PAOLINO, D.; SAIJA, A.; MARINO, A.; BISIGNANO, G. – **In vitro antimycoplasmal activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil**. J. Antimicrob Chemother. Vol. 58. Nº3 (2006), 706-707.
- [46]. CROSS, S.E.; RUSSELL, M.; SOUTHWELL, I.; ROBERTS, M.S. – **Human skin penetration of the major components of Australian tea tree oil applied in its pure form and as a 20% solution in vitro**. Eur. J. Pharm Biopharm. Vol. 69. Nº1 (2008), 214-222.
- [47]. EDMONDSON, M.; NEWALL, N.; CARVILLE, K.; SMITH, J.; RILEY, T.V.; CARSON, C.F. – **Uncontrolled, open-label, pilot study of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil solution in the decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive wounds and its influence on wound healing**. Int. Wound J. Vol.8. Nº4 (2011), 375-384.
- [48]. DRYDEN, M.S.; DAILLY, S.; CROUCH, M. – **A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization**. The Journal of hospital infection. Vol.56. Nº4 (2004), 283-286.
- [49]. CHIN, K. B.; CORDELL, B. – **The Effect of Tea Tree Oil (*Melaleuca alternifolia*) on Wound Healing Using a Dressing Model**. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. Vol. 19, nº 12 (2013) 942-945.

- [50]. BIRÓ-SANDOR, Z. – **Assessment report on *Achillea millefolium* L., herba.** Londres: EMA/HMPC, 12 de Julho de 2011. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [51]. TUNÓN, H.; OLAVSDOTTER, C.; BOHLIN, L. – **Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis.** J. Ethnopharmacol Vol. 48. Nº2 (1995), 61-76.
- [52]. GOLDBERG, A.S.; MUELLER, E.C.; EIGEN, E.; DESALVA, S.J. – **Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae).** J. Pharm Sci. Vol. 58. Nº8 (1969), 938-941.
- [53]. TROUILLAS, P.; CALLISTE, C-A.; ALLAIS, D-P.; SIMON, A.; MARFAK, A.; DELAGE, C.; DUROUX, J.L. – **Antioxidant, antiinflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas.** Food Chem. Vol. 80. Nº3 (2003), 399-407.
- [54]. KONYALIOGLU, S.; KARAMENDERES, C. – **The protective effects of *Achillea* L. species native in Turkey against H₂O₂-induced oxidative damage in human erythrocytes and leucocytes.** J. Ethnopharmacol. Vol. 102. Nº2 (2005), 221-227.
- [55]. WIESNER, J.; KAIRIES, H. – **Assessment report on *Arnica montana* L. flos.** Londres: EMA/HMPC, 6 de Maio de 2014. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [56]. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WHO monographs on selected medicinal plants.** Vol. 3. Geneva: WHO Graphics, 1999. ISBN 92 4 154517 8.
- [57]. KLAAS *et al.*, – **Studies on the Anti-Inflammatory of Phytopharmaceuticals prepared from *Arnica* Flowers.** Planta med. Vol. 68. (2002), 385-391.
- [58]. LASS *et al.*, – **Anti-inflammatory and immune-regulatory mechanisms prevent contact hypersensitivity in *Arnica Montana* L.** Experimental dermatology. Vol. 17 (2008), 849-857.
- [59]. WIESNER, J.; EIBL, E. – **Assessment report on *Ginkgo biloba* L., folium.** Londres: EMA/HMPC, 28 de Janeiro de 2014. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [60]. COMMISSION E (GERMANY) MONOGRAPH – ***Ginkgo biloba* leaf extract.** Bundesanzeiger. Nº133. (19 Julho 1994).

- [61]. CHAN, P.C.; XIA, Q.; FU, P.P. – **Ginkgo biloba** leave extract: **Biological, medicinal, and toxicological effects**. Journal of Environmental Science and Health, Part C. Vol. 25. N°3 (2007), 211-244.
- [62]. DEFEUDIS, F.V.; PAPADOPOULOS, V.; DRIEU, K. – **Ginkgo biloba** extracts and cancer: **a research area in its infancy**. Fundamental and Clinical Pharmacology. Vol. 17. N°4 (2003), 405-417.
- [63]. GUINOT, P.; CAFFREY, E.; LAMBE, R.; DARRAGH, A. – **Tanakan inhibits platelet-activating-factor-induced platelet aggregation in healthy male volunteers**. Haemostasis. Vol. 19. N°4 (1989), 219-223.
- [64]. MEHLSSEN, J.; DRABAEK, H.; WIINBERG, N.; WINTHER, K. – **Effects of a Ginkgo biloba** extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. Clinical Physiology & Functional Imaging. Vol. 22. N°6. (2002), 375-378.
- [65]. WISSINGER-GRAFENHAHN, U.; PELKONEN, O.; KELLER, K. – **Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparations(s) or combinations thereof in the list *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba**. Londres: EMA/HMPC, 3 de Julho de 2008. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [66]. GROSSBERG, G.T.; FOX, B. – **The Essential Herb-Drug-Vitamin Interaction Guide**. New York: Broadway Books; 2007.
- [67]. SHAMIMI, NOURI K.; HESHMAT, R.; KARIMIAN, R.; NASLI, E.; LARIJANI, B.; NOVITSKY, Y.A.; et al. – **Intravenous Semelil (Angipars™) as a novel therapy for pressure ulcers: a randomized clinical trial**. DARU. Vol. 16. (2008a), 49-53.
- [68]. SHAMIMI, NOURI K.; KARIMIAN, R.; NASLI, E.; KAMALI, K.; CHAMAN, R.; FARHADI, M.; et al. – **Topical application of Semelil (Angipars™) in treatment of pressure ulcers: a randomized clinical trial**. DARU. Vol. 16. (2008b), 54-57.
- [69]. CHOREPSIMA, S.; TENTOLOURIS, K.; DIMITROULIS, D.; TENTOLOURIS, N. – **Melilotus: Contribution to wound healing in the diabetic foot**. Journal of Herbal Medicine. Vol. 3 (2013) 81-86.

- [70]. CHINOUS, I. – **Assessment report on *Origanum dictamnus* L., herba.** Londres: EMA/HMPC, 9 de Julho de 2013. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [71]. ANASSIS, E. – **Herbs of Greece in therapeutics and Pharmacy.** Athens. (1959), 216-217
- [72]. BAZAIOS, K. – **100 Herbs for 1000 therapies.** Athens. (1982), 154-157.
- [73]. PLATAKIS, E. – ***Origanum dictamnus* L. Dittany of Crete.** Iraklio, Crete, (1975), 28-37.
- [74]. ZAHAROPOULOS, I. – **Modern Phytotherapy (Sixroni pliris therapeftiki me ta votana).** Athens, (1980), 120.
- [75]. LIONIS, C.; FARESJO, A.; SKOULA, M.; KAPSOKEFALOU, M.; FARESJO, T. – **Antioxidant effects of herbs in Crete.** Lancet North American Edition. Vol. 352. N°9145 (1998), 1987-1988.
- [76]. MØLLER, J.K.S.; MADSEN, H.L.; AALTONEN, T.; SKIBSTED, L.H.; DITTANY – ***Origanum dictamnus* as a source of water-extractable antioxidants.** Food Chem. Vol. 64. N°2 (1999), 215-219.
- [77]. CLAESON, P.; SVEDLUND, E. – **Assessment report on *Solanum dulcamara* L., stipites.** Londres: EMA/HMPC, 15 de Janeiro de 2013. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [78]. TUNÓN, H.; OLAVSDOTTER, C.; BOHLIN, L. – **Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis.** J. Ethnopharmacol. Vol. 48. N°2 (1995), 61-76.
- [79]. TURKER, A.U.; USTA, C. – **Biological screening of some Turkish medicinal plant extracts for antimicrobial and toxicity activities.** Nat. Prod. Res. Vol. 22. N°2 (2008), 136-146.
- [80]. CHINOUS, I.; GARCIA-LLORENTE, G. – **Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium.** Londres: EMA/HMPC, 15 de Julho de 2010. [Acedido a 6 de Abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [81]. NEES, S.; WEISS, D.R.; REICHENBACH-KLINKE, E.; RAMPP, F.; HEILMEIER, B.; KANBACH, J.; ESPERESTER, A. – **Protective effects of flavonoids contained in the red**

vine leaf on venular endothelium against the attack of activated blood components in vitro. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* Vol. 53. N°5 (2003), 330-341.

[82]. NEES, S.; REICHENBACH-KLINKE, E.; RAMPP, F.; WEISS, D.R. – **Human venular endothelial cells as preferred targets in inflammatory edema: influence of thrombin, platelets, polymorphonuclear leukocytes and flavonoid extracts of red vine leafs.** *Exper. Biol.* (2003).

[83]. PARI, L.; SURESH, A. – **Effect of grape (*Vitis vinifera* L.) leaf extract on alcohol induced oxidative stress in rats.** *Food Chem Toxicol.* Vol. 46. N°5 (2008), 1627-1634.

[84]. KIESEWETTER, H.; KOSCIELNY, J.; KALUS, U.; VIX, J.M.; PEIL, H.; PETRINI, O.; VAN TOOR, B.S.; DE MEY, C. – **Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (*folia Vitis vitiniferae*) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized double-blind, placebo-controlled trials.** *Arzneim Forsch.* Vol. 50 (2000), 109-117.

[85]. KIESEWETTER, H. – **Good clinical practice in accordance with clinical studies on the efficacy and tolerability of red wine leaf extract AS 195 in chronic venous insufficiency.** *Vasomed.* Vol. 14. N°1 (2002), 18-20.

[86]. KALUS, U.; KOSCIELNY, J.; GRIGOROV, A.; SCHAEFER, E.; PEIL, H.; KIESEWETTER, H. – **Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves ASI95. A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study.** *Drugs R&D.* Vol. 5. N°2 (2004), 63-71.

[87]. SCHAEFER, E.; PEIL, H.; AMBROSETTI, L.; PETRINI, O. – **Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (*Folia Vitis viniferae*) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial.** *Arzneimittelforschung.* Vol. 53. N°4 (2003), 243-246.

[88]. MONSIEUR, R.; VAN SNICK, G. – **Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique.** *Praxis.* Vol. 95 (2006), 187-190.

8 | Anexos

Anexo I – Tipo de abordagem perante uma ferida, a fim de se decidir a terapêutica a instituir

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Qual a causa da Ferida? (trauma, pressão, incisão cirúrgica, etc.) ➤ Qual a sua localização? ➤ Qual o seu tamanho? (comprimento, largura, profundida) ➤ Qual a sua classificação? ➤ Quais as características do exsudado? (fluido ou espesso, verde ou amarelado, com ou sem odor) ➤ A ferida mostra sinais de infeção? (enduração, febre/calor, eritema, exsudado purulento, etc.) ➤ A ferida apresenta escavações ou túneis? ➤ Qual a percentagem do leito da ferida que apresenta escara ou crosta? (crosta rígida, castanha, crosta mole, amarelada, etc.) ➤ Qual a percentagem de tecido em granulação a ferida apresenta? ➤ Como se apresenta a pele circundante? (fina, frágil, macerada) ➤ A ferida mostra evidências de cicatrização? ➤ É dolorosa?

(Adaptado de *Feridas Uma Arte Secular: Avanços Tecnológicos no Tratamento de Feridas*, 2006)

Anexo II – Relação entre os diferentes tipos de feridas e o penso correto a utilizar em cada caso clínico

	Não Exsudativas		Exsudativas			Mistas			
	Com necrose	Tecido em granulação	Mínimo	Moderado	Excessivo	Com necrose	Infetado	Com exsudado	Tecido em granulação
Alginatos				X	X			X (muito)	
Espumas			X	X	X			X	
Hidrocolóides			X					X (pouco)	
Hidrofibras	X	X	X	X	X	X	X (c/ag)	X	X
Apósitos com prata							X		
Hidrogéis	X	X				X			X
Gazes gordas		X	X						X
Gazes desinfetantes							X		
Colagénio		X							X
Triticum vulgare		X							X
Películas semipermeáveis		X	X						X

(Adaptado de *Feridas Uma Arte Secular: Avanços Tecnológicos no Tratamento de Feridas*, 2006)

Anexo III – Classificação do material de penso, indicações, vantagens e desvantagens

Grupo	Nomes Comerciais	Indicações	Vantagens	Desvantagens
Absorventes				
Alginatos	Kaltostarí Sorbsan; Algisite M®; Sorbalgon®; Suprasorb A®; 3MTegagen®	Capacidade de absorção variável (baixa a muito elevada)	Permeáveis ao vapor de água e oxigénio	Se colocados fora do leito da ferida vão macerar os bordos da ferida.
Hidrofibras	Aquacel®.	Úteis em feridas com odores.	Impermeáveis a contaminantes	Os apósitos com adesividade podem causar dano à pele se não cuidadosamente removidos
Espumas	Não adesivas: Allewyn: Standart®, cavity®, tubular®, traqueo®, calcanhar®; Perfoam® Adesivas: Alleyn adhesive; 3M Foam® adhesive; PerFoam® comfort®; Tielle®; Askina transorbent®	O uso de apósitos 2° (exceto para os alginatos) deve ser reduzido ao mínimo de situações, pois vai reduzir a permeabilidade do apósito às trocas gasosas.	Promovem o ambiente húmido no leito da ferida.	Nalgumas das apresentações a adesividade dos apósitos exige uma pele circundante limpa, seca e com baixa tração para que seja efetiva.
Hidrocolóides	Hydrocoll®; Varihesive® Gel Control; Tegisorb® 3 M; Askina Biofilm S®; Suprasorb H®		Permitem isolamento térmico.	
Carvão ativado	Askina carbosorb®; Vliwaktiv®		Facilitam o desbridamento autolítico	
Mistos	Carboflex®; Combiderm®; Combiderm N®; Versiva®; Askina sorb®.		A maior parte deles pode ser cortado de acordo com as dimensões da ferida.	
Desbridantes				
Hidrogeles	Intrasite® gel e conformable; Askina® Gel; Varihesive® Hidrogel	Hidratação da ferida (promovem o desbridamento autolítico)	Criam um ambiente húmido na ferida	Requerem apósito 2º
Mistos	Nu-gel®; Tender Wet® 24	Alguma capacidade de absorção de exsudado.	São bem tolerados e reduzem a dor no local.	
Hemostáticos				
Esponja de gelatina	Curaspon®; Willospan®.	Feridas sangrantes e hemorrágicas	Ação rápida e adjuvante da hemostase	Alguns são caros.
Celulose oxidada regenerada	Surgicel®		Absorvíveis	
Material de Penso Impregnado				
Triticum vulgare	Fitocrema®	Promotores de cicatrização (feridas em granulação e epitelização)	Mantém um ambiente húmido da ferida	Não tem capacidade absorvente.
Hialuionato de sódio 0.05%	jaloplast®		Aplicados e removidos facilmente	Requerem apósito 2º
Iodo	Iodosorb®; Inadine®	Tratamento ou quando existe risco aumentado de infeção	Mantém um ambiente húmido da ferida Aplicados e removidos facilmente.	O seu uso indiscriminado pode levar ao atraso da cicatrização ou a reações de hipersensibilidade e intolerância
Clorhexidina 0,5%	Bactrigras®.			

Prata	Acticoat®; Actisorbsilver220®; Aquacel®Ag; Atrauman® Ag.		Não aderem à ferida Uns podem-se adaptar à ferida (moldados ou cortados)	
Lidocaína+prilocaína 5%	Emla®	Anestesia tópica da pele intacta	Bom anestésico local Aplicado e removido facilmente	Não se usa quando: - há hipersensibilidade aos seus componentes, - a pele não está íntegra, - existe meta-hemoglobinemia.
Óxido de zinco	Varicex T®	Compressão dos tecidos (úlceras da perna venosa)		
Gordura	Jelonet®; Lomatuell®; Adaptic®; Atrauman®; Grassolind®	Como apósito 10 em feridas em granulação ou em epitelização Como apósito 2" para evitar aderência do material de penso ao leito da ferida	Não aderem ao leito da ferida Minimizam a dor e o trauma a quando da mudança do penso	Requerem apósito 2º
Promotores da Cicatrização				
Ácido hialurônico	Hyalofill®	Ativação da regeneração tecidual quando estagnada	Mantém um ambiente húmido da ferida.	Requerem apósito 2º
Colagénio	Catrix®			
Colagénio e celulose regenerada oxidada	Promogran®			
PDGF 0.01% gel	Regranex®.			
Filmes				
Poliuretano	Allevyn Thin®; Hydrofilm®; Tegaderm 3M®; Omiderm®; Opsile®; Suprasorb® F.	Como apósitos 1º em feridas em fase de granulação e epitelização com pouco ou nenhum exsudado	Permitem a observação da ferida.	Não são absorventes Não se usam em feridas infectadas
Silicone	Silon TSR®		São impermeáveis à água e aos microrganismos	Não requerem apósito 2º, pois são adesivos
Hidrocolóides	Varihesive® Extra Fino; Askina Biofilm® Transparent; 3 M Tegaserb® thin; Suprasorb® H.	Como apósito V fixantes de outros materiais de penso	São permeáveis ao vapor de água	
Copolímero Acrílico	c/álcool: Band-Aid® spray s/álcool: Cavilon® spray.		Mantém um ambiente húmido da ferida	

(Adaptado de *Feridas Uma Arte Secular: Avanços Tecnológicos no Tratamento de Feridas*, 2006)

Anexo IV – Produtos à base de plantas autorizados e comercializados na Europa, contendo preparações de *Centella asiatica*

Estados Membros	Nome Comercial	Formas Farmacêuticas	Extrato	Ano de Autorização de Comercialização
Bélgica	Madecassol®	<ul style="list-style-type: none"> • Creme a 1% para uso cutâneo; • Comprimidos para toma oral. 		<ul style="list-style-type: none"> • Desde 1969.
França	Madecassol®	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos para toma oral; • Creme a 1% para uso cutâneo; • Pó cutâneo a 2%; • Pensos esterilizados impregnados (1g de extrato/100g de massa; 2g de massa/dm²). 	TECA	<ul style="list-style-type: none"> • Desde 1974; • Desde 1975; • Desde 1975; • Desde 1976.
Grécia	Bilim	<ul style="list-style-type: none"> • Pomada a 1%; • Pó cutâneo a 2%. 	(like French Madecassol®)	<ul style="list-style-type: none"> • Desde 1997.
Itália	Centellase®	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos para toma oral. 	TECA (like French Madecassol®)	<ul style="list-style-type: none"> • Desde 1982.
Portugal		<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos para toma oral; • Pomada a 1%; • Pó cutâneo a 2%. 	TECA (like French Madecassol®)	<ul style="list-style-type: none"> • Desde 1973; • Desde 1968.
Espanha	Blastoestimulina	<ul style="list-style-type: none"> • Pó cutâneo a 2%. 	TECA	

(Adaptado de Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba, 2010)